

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie  
und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums Grosshadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. Heinrich Netz

**Evaluation der Validität der Messung des Herzzeitvolumens  
durch das continuous-wave-Doppler-Gerät “USCOM” an  
Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ivo-Paul Straßer

aus  
Regensburg

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. univ. R. Dalla Pozza

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Thorsten Annecke

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2013

## **Zusammenfassung**

Die valide Messung des Herzzeitvolumens (HZV) insbesondere bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist wesentlich zur Beurteilung des Herzkreislaufsystems. Die nicht-invasive Messung mithilfe des Ultraschalls gewinnt angesichts der wachsenden technischen Möglichkeiten und der Invasivität der bisher hierfür nötigen Herzkatheteruntersuchung zunehmend an Bedeutung.

Diese Dissertation untersucht die Validität der Messung des Herzzeitvolumens durch das continuous-wave-Doppler-Gerät „USCOM“ (ultrasonic cardiac output monitor) im Vergleich mit dem durch Herzkatheter abgeleiteten Fick'schen Prinzip als anerkannten Goldstandard bei Kindern mit univentrikulärem Herzen. Als zweite Zielsetzung wird die Validität des auf Daten von Nidorf et al basierenden, internen Algorithmus des USCOM zur Berechnung des Klappeninnendurchmessers (KID) der Systemklappe des Herzens anhand des durch ein konventionelles 2D-Ultraschallgerät manuell gemessenen Innendurchmessers überprüft.

In bisherigen Studien am Tiermodell und bei Erwachsenen überzeugte der USCOM durch valide und reproduzierbare Messung des HZV. Bisherige Studien an Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern zeigten, dass das Vorgehen für die valide Messung anders gestaltet werden muss, um den veränderten anatomischen und funktionellen Gegebenheiten bei Herzfehlern gerecht zu werden.

Das univentrikuläre Herz (UVH) umfasst verschiedene morphologische und funktionelle Erscheinungsformen, wobei das hypoplastische Linksherzsyndroms (HLHS) die häufigste ist. Nur durch Herztransplantation oder die dreizeitige, palliative Operation nach Norwood und Fontan ist ein Überleben möglich. Dabei wird die komplette Trennung des venösen und arteriellen Kreislaufs durch Neugestaltung des systemischen Ausflusstraktes und den direkten Anschluss der Hohlvenen an die Lungenarterien erreicht.

Aufgrund der häufig vorliegenden Atresie der Aorta ascendens und der Aortenklappe erfolgt die Umfunktionierung der Pulmonalklappe zur Systemklappe und das Anlegen einer neuen Aorta ascendens, die sog. Neoaorta. Die atypische Systemklappe des operierten UVH stellt die formulative Berechnung des Innendurchmessers durch das USCOM anhand normativer Werte gesunder Kinder in Frage. Ausserdem können veränderte Strömungsverhältnisse, z.B. Turbulenzen, in der Neoaorta die Messung mit dem continuous-wave-Doppler beeinflussen.

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 18 Kinder mit der Diagnose eines univentrikulären Herzens, wobei hierunter 14 Patienten die Variante des hypoplastischen Linksherzsyndroms aufwiesen. Das durchschnittlichen Alter betrug etwas mehr als 3 Jahre. Die Kinder hatten sich bereits den ersten beiden Stufen der dreizeitigen Operation zur kompletten Kreislauftrennung unterzogen und wurden im Rahmen der Vorbereitung für die abschliessende, sogenannte Fontan-Operation, für diese Dissertation untersucht.

Die Berechnung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip wurde mit Daten aus dem Herzkatheter sowie mithilfe von Schätzformeln für die Sauerstoffaufnahme  $VO_2$  gespeist. Die Messungen mit dem USCOM erfolgten unter standardisierten Bedingungen durch einen Untersucher mit vorangegangener Lernkurve.

Die statistische Auswertung basiert auf Korrelationsanalysen und dem Bland-Altman-Plot, welche den Grad der Übereinstimmung der Datenpaare beider untersuchten Methoden darstellt.

Unter Berücksichtigung der aus statistischer Sicht geringen Fallzahl und bestehenden Ausreissern erfüllte der USCOM nur in der spezifisch betrachteten Gruppe der HLHS-Patienten das Ziel der validen HZV-Messung, nicht jedoch im Gesamtkollektiv. Folglich knüpft diese Studie nur unter Vorbehalt an die unbefriedigenden Ergebnisse vergleichbarer Studien an und betont die Bedeutung der Homogenität des Patientenguts. Ein endgültige Bewertung ist ausserdem nur bei grösseren Fallzahlen möglich. Aufgrund der Korrelationsanalysen erwies sich der interne Algorithmus des USCOM zur Berechnung des KID als ungeeignet. Die gegenüber der natürlichen Aortenklappe unterschiedlichen histologischen und funktionellen Eigenschaften der Pulmonalklappe als nun umfunktionierte Systemklappe kommen als Erklärung am ehesten in Betracht. Aus diesem Grund ist die manuelle Messung durch 2D-Ultraschall bei der operierten Form dieses Herzfehlers vorzuziehen. Eine Limitation dieser Studie stellt die formulative Schätzung der Sauerstoffaufnahme  $VO_2$  dar, welche auf Daten gesunder Kinder fusst und die Anwendbarkeit auf Kinder mit angeborenen Herzfehlern in Frage stellt. Als Goldstandard ist die Messung mithilfe eines indirekten Kalorimeters anerkannt.

Vor dem Hintergrund der beschränkten statistischen Aussagekraft ist die Validität des USCOM nur orientierend zu beurteilen, wobei die Fallzahl aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes bereits beachtlich ist. Für die klinische Verlaufsbeobachtung mit nur orientierenden Messwerten erscheint der USCOM wegen seiner leichten und zuverlässigen Bedienung als sehr gut geeignet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Bedeutung des USCOM.....	6
1.2. Das USCOM im Lichte anderer Studien.....	7
1.3. Fragestellung.....	8
<b>2. Das univentrikuläre Herz.....</b>	<b>9</b>
2.1. Definition.....	9
2.2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom.....	9
2.3. Therapiekonzepte und Prognose.....	11
2.4. Herztransplantation.....	16
2.5. Postoperativer Verlauf und Komplikationen.....	17
2.6. Neurokognitive Entwicklung und Defizite.....	22
<b>3. Das Herzzeitvolumen.....</b>	<b>23</b>
3.1. Physiologische Grundlagen.....	23
3.2. Physiologische Besonderheiten im Kindesalter.....	26
3.3. Methoden zur Herzzeitvolumenmessung.....	27
3.3.1. Geschichte der Entwicklung diagnostischer Methoden.....	27
3.3.2. Indikatorverdünnungs- und Thermodilutionsmethode.....	29
3.3.3. Der Herzkatheter im Vergleich mit der Echokardiographie.....	32
3.3.4. Die Bioimpedanzmessung.....	33
3.4. Sonographie.....	34
3.4.1. Grundlagen.....	34
3.4.2. Modi der Darstellung.....	36
3.4.3. Der Doppler-Effekt.....	37
3.4.4. Der continuous-wave-Doppler und pulsed-wave-Doppler.....	39
3.5. Grundlagen der HZV-Messung mit Ultraschall.....	40
3.6. Die technische Ausstattung des USCOM.....	41
3.7. Studien über das USCOM-Gerät im Kindesalter.....	42
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>45</b>
4.1. Patienten.....	45
4.1.1. Ein-und Ausschlusskriterien.....	45
4.2. Herzkatheter und Fick-Methode.....	47
4.3. USCOM und konventionelle 2D-Echokardiografie.....	48
<b>5. Statistik.....</b>	<b>51</b>
5.1. Statistische Methoden.....	51
5.2. Ergebnisse.....	52
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>57</b>
6.1. Diskussion der statistischen Auswertung.....	57
6.2. Das USCOM- Gerät als Gegenstand anderer Studien.....	61
6.3. Kritische Betrachtung des Konzepts dieser Studie.....	65
<b>7. Limitationen.....</b>	<b>70</b>
<b>8. Schlussfolgerung.....</b>	<b>71</b>
<b>9. Quellenangabe.....</b>	<b>72</b>

Danksagung

Eidesstattliche Versicherung

Lebenslauf

# 1. Einleitung

## 1.1. Bedeutung des USCOM

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) ist von grundlegender Bedeutung für die Therapie von kritisch kranken Kindern.

Bei erwachsenen Patienten ist die Bestimmung des HZV mittels Thermodilution anhand eines Pulmonalarterienkatheters allgemein akzeptiert und üblich. Allerdings ist diese Technik zur Bestimmung des HZV in der pädiatrischen Intensivmedizin kein Routineverfahren, da es mit einem erhöhten Risiko und zusätzlichen Komplikationen (Infektion, Thrombose, Embolie) verbunden sein kann. Die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung im Kindesalter zur Primärdiagnostik und präoperativer Evaluierung bei angeborenem Herzfehler wird empfohlen<sup>1</sup> und ist heutzutage Standard. Jedoch wird die Rolle der reinen diagnostischen Herzkatheteruntersuchung angesichts der Fortschritte des MRT und der Echokardiografie zusehends in Frage gestellt <sup>2,3,4</sup>.

Während der Herzkatheteruntersuchung kann valide das HZV mittels Thermodilution bestimmt werden, zur wiederholten oder gar fortlaufenden Überwachung ist sie jedoch nicht geeignet.

Eine neuere Technik zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV, wie z.B. die der Puls-Kontur-Analyse ist valide, aber trotzdem invasiv und hat sowohl bei Kindern mit aber auch bei Kindern ohne angeborenen Herzfehler mehrere Limitationen, sodass ihr Einsatz ausgeschlossen werden muss.

Die rein klinische Schätzung anhand von Parametern wie Herzfrequenz, Blutdruck und zentraler Venendruck garantiert weder bei Erwachsenen noch bei Kindern eine akzeptable Akkuratessse <sup>5,6</sup>. Während sich die Bioimpedanztechnologie und Methoden zur klinischen Schätzung in mehreren Studien <sup>7,8,9,10,11</sup> als unzuverlässig herausstellten, erwies sich die Doppler-Echokardiografie als valides und zuverlässiges Mittel.

Aus diesen oben genannten Gründen besteht ein großes klinisches Interesse und eine Notwendigkeit für die Entwicklung und den Einsatz einer einfach zu handhabenden, sicheren, zuverlässigen, nicht-invasiven Methode zur bettseitigen Bestimmung des HZV bei kritisch kranken Kindern.

2001 erschien ein neues Gerät mit der Bezeichnung "USCOM" (Ultrasonic cardiac out-

put monitor) der australischen Firma USCOM Ltd. für den klinischen Betrieb. Das System arbeitet ausschließlich mit einer hoch auflösenden Continuous-Wave-Doppler-Technologie, die eine nicht-invasive Messung mit konsekutiver Ableitung verschiedene hämodynamische Parameter aus den Messwerten erlaubt. Der USCOM ist für die Verlaufskontrolle konzipiert und erlaubt anhand der Messdaten die Berechnung des HZV, des Schlagvolumens des kardialen Index und des Gefäßwiderstands.

## **1.2. Das USCOM im Lichte anderer Studien**

In mehreren Studien mit unterschiedlichen Patientenpopulationen, Altersgruppen und zugrunde liegenden Erkrankungen wurde die Validität, Praktikabilität und Untersucherreliabilität überzeugend überprüft <sup>12,13</sup>.

Critchley et al führten einen Vergleich des USCOM mit einer operativ auf der Aorta ascendens platzierten Ultraschallflusssonde an 6 Hunden durch und berichteten von einer sehr guten Übereinstimmung. Diese konnte auch über ein grösseres Spektrum von HZV-Veränderungen nach Dopamin-Gabe beobachtet werden. In einem Hund wurde eine Abweichung von nur 3% ermittelt, was auf die Möglichkeit einer sehr guten Übereinstimmung hinweist, wenn beide Geräte perfekt kalibriert sind und die Flussableitung durch den Untersucher optimal verläuft. Unter dieser Kalibrierung ist u.a. zu verstehen, dass ein akkurater Klappendurchmesser der Aorta messbar ist. Im Falle der eröffneten Brust der Hunde konnte eine direkte Messung stattfinden und für beide Geräte verwendet werden. Critchley et al zufolge hat dieser Aspekt einen erheblichen Effekt auf die Genauigkeit der gesamten HZV-Messung. Ausgehend von diesen grundlegenden und vielversprechenden Messungen im Tiermodell empfahlen sie eine Erprobung am Menschen <sup>14</sup>.

Tan et al verglichen den USCOM mit der Thermodilutionsmethode über einen Pulmonalarterienkatheter (PAK) bei 24 Patienten von 43-78 Jahren nach Herzoperation. Mit dem USCOM wurde der transpulmonale Fluss angelotet. Sie fanden eine sehr gute Übereinstimmung beider Messmethoden, die jedoch mit zunehmendem HZV abnahm. Sie empfahlen weitere Studien zur Klärung bei niedrigem und erhöhtem HZV. Sie bewerteten den USCOM als valides, sicheres, praktisches, schnell zu erlernendes, nicht-invasives und kostengünstiges Verfahren zur HZV-Messung <sup>15</sup>. Knobloch et al prüften die Validität des USCOM im Vergleich mit der Thermodilution über den PAK bei einer grösseren

Patientenzahl von 63 Patienten im Alter von  $67,2 \pm 10$  Jahren. Diese Patienten wurden einer operativen Koronararterienrevaskularisierung unterzogen, wobei neben den übrigen postoperativen Messungen des HZV auch 6 intraoperative Messungen direkt an der frei liegenden Pulmonalarterie mit dem USCOM durchgeführt wurden. Die Messungen zeigten eine hohe Übereinstimmung und die intraoperativen Messungen beider Methoden waren identisch. Sie sahen mögliche Anwendungsbereiche des USCOM u.a. auf der Intensiv- und Normalstation sowie prä-, intra- und postoperativ durch die Anästhesie zur schnellen Abklärung bei Notfällen. Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien beurteilten sie den USCOM als praktisch einsetzbares, zuverlässig und valide messendes Gerät, dass im Gegensatz zur aufwändigeren Datenverarbeitung im Herzkatheter durch seine simultane Messung der Flüsse zeitgenaue Daten zur Hämodynamik liefert <sup>16</sup>.

Für die Anwendbarkeit des USCOM bei Kindern mit univentrikulärem Herzen (UVH) und bidirektionaler Glenn-Anastomose lagen bisher keine Studien vor. Diese Patienten leiden unter einem schweren und angeborenen Krankheitsbild, das unbehandelt zum Tode führt. Sie müssen sich einer dreizeitigen operativen Therapie unterziehen, die stationäre Aufenthalte mit sich bringen und intensivmedizinische Versorgung erfordern. Angesichts der häufigen und verstärkten medizinischen Betreuung dieser Kinder erscheint es sinnvoll, die Eignung des USCOM für den klinischen Einsatz bei diesem besonderen Patientenkollektiv zu prüfen.

### **1.3. Fragestellung**

Diese Studie ging zwei Fragen nach. Zum einen sollte geklärt werden, ob der USCOM unter den besonderen anatomischen und hämodynamischen Bedingungen eines UVH nach Norwood-Stufe-II-OP valide Werte des HZV erheben kann, die mit den Werten des Herzkatheters und der damit verbundenen Fick-Methode als anerkannte Referenzmethode signifikant übereinstimmen. Anhand des Ergebnisses ist zu diskutieren, ob der USCOM neben der Eignung zur Verlaufsbeobachtung zusätzlich in der primären und präoperativen Diagnostik des UVH eine klinisch vertretbare Alternative zur invasiven HKU darstellt. Zum zweiten überprüfte diese Studie, inwieweit der interne Algorithmus des USCOM zur Berechnung des Innendurchmessers der angeloteten Herzklappe mit der Messung durch ein 2D-Ultraschallgerät korreliert.



## **2. Das univentrikuläre Herz**

### **2.1. Definition**

Das UVH ist ein vielgestaltiges Krankheitsbild. Bis heute ist die einheitliche Festlegung der Nomenklatur und Klassifikation Gegenstand der Diskussion in Fachkreisen <sup>17</sup>.

Eine umfassende Definition des UVH sollte anatomische, pathophysiologische und historische Aspekte beachten. Als allgemein zugrunde liegende Definition gilt, dass der diastolische Blutstrom aus einem gemeinsamen oder zwei abgrenzbaren Vorhöfen bei getrennten atrioventrikulären Klappen (AV-Klappe) oder gemeinsamer AV-Klappe vollständig oder zum überwiegenden Teil in einen Ventrikel gerichtet sein muss. Das UVH gliedert sich in mehrere Varianten, denen charakteristische morphologische Anomalien ursächlich sind. Nach einer für die chirurgische Intervention vereinbarten Einteilung <sup>18</sup> zählt man zum UVH den “double-inlet-right/-left ventricle” (DIRV,DILV) mit Mündung beider AV-Klappen in einen Ventrikel, Herzen mit nur einer hämodynamisch wirksamen Kammer als Folge eines solitären atrioventrikulären Übergangs bei Atresie einer AV-Klappe, eine gemeinsame AV-Klappe und die anlagebedingte Ausbildung eines einzigen Ventrikels mit fallweiser Assoziation mit dem Heterotaxie-Syndrom. Einige Varianten des UVH werden aus historischen Gründen eigenständig benannt. In Bezug auf diese Arbeit seien hier die Trikuspidal- und Mitralklappenatresie erwähnt, die häufig als Bestandteil komplexer Herzfehler wie dem UVH auftreten können. Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist ein weiterer komplexer Herzfehler, der unter die Definition des UVH fällt und seine historische Bezeichnung behalten hat <sup>19</sup>. Unter diesem Krankheitsbild leidet die Mehrheit der in dieser Studie untersuchten Patienten. Innerhalb der ersten Lebenswoche ist es die führende Todesursache unter Neugeborenen und die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz in diesem Alter <sup>20</sup>. Aus diesen Gründen soll das HLHS ausführlicher vorgestellt werden.

### **2.2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom**

Die Bezeichnung HLHS wurde von Noonan und Nadas 1958 geprägt <sup>21</sup>. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Herzfehlern, denen eine Hypoplasie des linken Ventrikels und der aufsteigenden Aorta gemeinsam ist. Je nach Art und Ausmass der morpholo-

gischen Anomalien ergibt sich eine Situation, in der von einer unzureichenden oder gar aufgehobenen biventrikulären Pumpfunktion gesprochen werden muss.

Die zugrunde liegenden Anomalien sind die Aorten- oder Mitralklappenatresie, die im Sinne einer Hemmungsmissbildung die unzureichende Entwicklung des linken Ventrikels zur Folge haben. Die Atresie der Aortenklappe wird als primäre Fehlbildung angesehen, die fallweise von einer Mitralklappenatresie begleitet sein kann. Bei letzterem findet sich meist nur ein linsen- bis reiskorngroßer linker Ventrikel in der hypertrophierten Wand der rechten Kammer.

Im Falle einer ursprünglich durchgängigen Mitralklappe und intaktem Ventrikelseptum resultiert bei Aortenklappenatresie eine Hypoplasie der Mitralklappe sowie der Papillarmuskeln und -sehnen. Eine weitere Folge der Aortenklappenatresie ist die Hypoplasie der aufsteigenden Aorta, weshalb im Zuge der Norwood-Operation Stufe I eine sogenannte Neoaorta als Erweiterungsplastik aus dem Truncus pulmonalis konstruiert werden muss.

Infolge der gleichzeitigen Bedienung beider Kreisläufe wirkt eine erhöhte Volumen- und Druckbelastung auf den rechten Ventrikel. Zusammen mit dem rechten Vorhof ist er erheblich vergrößert und hypertrophiert. Die Arteria pulmonalis kann bis zu einem vielfachen dilatiert sein.

In der Regel besteht eine Verbindung beider Kreisläufe über einen Vorhofseptumdefekt oder ein postnatal weiterhin offenes Foramen ovale. Weitere Möglichkeiten der Verbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf sind ein Ventrikelseptumdefekt, anomal mündende Pulmonalvenen oder eine Verbindung des linken Vorhofs mit dem Koronarsinus. Kommt es z.B. durch den Verschluss des Foramen ovale zu einer postnatalen Trennung beider Kreisläufe, so stirbt das Neugeborene innerhalb kürzester Zeit.

Trotz individueller Unterschiede der Anomalien und ihrem Schweregrad ist die Pathophysiologie nach der Geburt vom Prinzip her gleich <sup>22</sup>.

Unter günstigeren anatomischen Verhältnissen wie einem weitem Ductus arteriosus, optimalem Lungengefäßwiderstand und kaum behindertem Durchfluss zwischen beiden Vorhöfen kann ein Links-Rechts-Shunt bestehen, der eine vergleichsweise hohe Sättigung des arteriellen Blutes im Systemkreislauf ermöglicht. Der physiologisch einsetzende Verschluss des Ductus arteriosus wie auch ein zu starker Abfall des Lungengefäßwiderstandes können jedoch rasch zu einer Verschlechterung des Zustandes im

Sinne einer Minderdurchblutung der Aorta und der Volumenüberbelastung des rechten Ventrikels führen. Die Konsequenz ist neben der schlechteren Versorgung anderer Organe und Gewebe ein geringere Koronarperfusion, die rapide in eine Myokardischämie mit Herzversagen münden kann.

Ein erhöhter Widerstand im Lungenkreislauf, ein enger Ductus arteriosus oder eine behinderte hämodynamische Kommunikation zwischen den Vorhöfen können neben einer verminderten Sauerstoffanreicherung des Blutes zu einer steigenden Belastung des Rechtsherz führen, wodurch eine sukzessive Minderversorgung des Systemkreislaufes und ein Rechts-Links-Shunt mit Blutrückstau im Lungenkreislauf resultieren. Letzteres führt zum Lungenödem und strukturellen pulmonalen Veränderungen, die den Widerstand weiter erhöhen. Werden keine kreislauftrennenden Massnahmen unternommen, so kann der postnatale Kreislauf des Kindes innerhalb kurzer Zeit dekompensieren.

Obwohl viele Patienten mit Aortenatresie nach der Geburt klinisch unauffällig wirken, können sie je nach Schweregrad im Zuge der postnatalen Kreislaufumstellung innerhalb von Stunden oder Tagen in eine letal endende Herzinsuffizienz gelangen. Die Prognose ist massgeblich abhängig vom Gefässwiderstand der Lunge, der Weite bzw. des Öffnungsgrads des Ductus arteriosus und der Weite des interatrialen Shunts <sup>23,24</sup>. Das HLHS hat unter den Herzfehlern unbehandelt die ungünstigste Prognose.

### **2.3. Therapiekonzepte und Prognose**

Die Therapie reicht von palliativer Behandlung über die dreizeitige Operation nach Norwood und Fontan bis hin zur Herztransplantation. Unmittelbar nach der Geburt kann eine vorläufige Stabilisierung des Kreislaufs durch die Infusion von Prostaglandin E2 unternommen werden, um den Verschluss des Ductus arteriosus aufzuhalten bzw. rückgängig zu machen <sup>25</sup>.

Weitere Massnahmen wie der Einsatz von Katecholaminen, Phosphodiesterasehemmer und Diuretika können zur Behandlung einer Herzinsuffizienz oder Schockzustandes indiziert sein. Kommt es zur Tachypnoe und Azidose bei zunehmendem Herzversagen, so kann Dobutamin verabreicht werden, um den rechten Ventrikel positiv inotrop zu unterstützen. Intubation und künstliche Beatmung erleichtern die Atemarbeit des Patienten. Künstlich erzeugte Hyperkapnie hat eine pulmonale Hypertension zur Folge, welche die übermässige Blutzufuhr in die Lungen drosseln kann. Überdruckbeatmung ist

zur Beseitigung und Vorbeugung des Lungenödems hilfreich. Infolgedessen kann eine vorläufige hämodynamische Stabilisierung erreicht werden, die die Durchführung und den Ausgang des nachfolgenden operativen Eingriffs begünstigt.

Die Prognose des unbehandelten UVH ist sehr schlecht. Die bisher größte Fallzahl weist die Studie von Moodie et al auf, die den Verlauf von 83 nicht operierten Patienten verfolgte. Demnach starben 70% der Patienten mit gut ausgebildetem linken Ventrikel vor dem 16. Lebensjahr während 50% der Patienten mit funktionierendem rechten Ventrikel schon nach 4 Jahren ab Diagnosestellung verstorben waren <sup>26</sup>.

Die häufigsten Todesursachen sind Arrhythmien, chronische Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod. Seit Anfang der 80er Jahre ist eine operative Behandlung des HLHS verfügbar, die als Operation nach Norwood bekannt geworden ist. Es handelt sich dabei um eine dreizeitige Operation, die die vollständige Trennung des systemischen und pulmonalen Kreislaufes zum Ziel hat <sup>27</sup>.

Im günstigsten Fall wird ein ausgewogener pulmonaler Blutfluss erreicht, der gemäss  $Q_s:Q_p=1:1$  vollständig in den systemischen Kreislauf weiter transportiert wird, ohne zu einem zunehmenden Blutrückstau in einem der Kreisläufe zu führen. Die Norwood-Operation wird bei allen Herzfehlern angewandt, die funktionell ein UVH darstellen und keine biventrikuläre Reparatur mehr zulassen.

Risikofaktoren von grosser Bedeutung sind ein Geburtsgewicht  $<2,5\text{kg}$ , ein Durchmesser der aufsteigenden Aorta  $<2\text{mm}$ , weitere genetische Anomalien sowie ein restriktiv offenes oder vollständig intaktes Vorhofseptum. Schwächere Risikofaktoren sind eine eingeschränkte Ventrikelfunktion, Unreife, fortgeschrittenes Alter zum Operationszeitpunkt, Trikuspidalklappenregurgitation, präoperative Ventilation und die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (KPB) mit einhergehender Hypothermie.

Die erste Stufe erfolgt im Alter von 5-7 Tagen, wobei die Arteriae pulmonalis dexter et sinister vom Truncus pulmonalis getrennt werden und letzterer zur Konstruktion einer Neoaorta herangezogen wird. Durch Einbeziehen der ursprünglichen Aorta ascendens, des Truncus pulmonalis und eines pulmonalen Homografts entsteht eine neue Aorta ascendens, die Neoaorta. Die beiden Pulmonarterien werden untereinander verbunden und der Ductus arteriosus durchtrennt. Hierdurch wird die Durchblutung des Herzens und des Systemkreislaufes unabhängig vom Ductus arteriosus ermöglicht. Die Exzision des Vorhofseptums optimiert den Blutfluß zwischen den beiden Vorhöfen und

senkt das Risiko des Lungenödems und pulmonalen Hochdrucks.

Um den Lungenkreislauf mit Blut zu versorgen, können derzeit zwei Shunt-Techniken angewandt werden. Der modifizierte Blalock-Taussig-Shunt (mBT) stellt eine Verbindung mittels eines Goreteximplantats zwischen dem Truncus brachiocephalicus bzw. der Arteria subclavia und der gleichseitigen Arteria pulmonalis her. Die zweite Möglichkeit besteht in einer Anastomose zwischen dem rechten Ventrikel und einer der Arteriae pulmonalis (RV- PA). Studien weisen auf keinen wesentlichen Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit im postoperativen Langzeitverlauf hin, wobei die RV- PA aufgrund der erforderlichen Ventrikulotomie und der einhergehenden Gefahr einer eingeschränkten Ventrikelfunktion im Verlauf umstritten ist <sup>28,29,30</sup>.

Die Überlebensrate nach Entlassung aus dem Krankenhaus bis zur Stufe II nach Norwood beläuft sich derzeit auf etwa 80-85%. Die Gesamtmortalität der ersten Stufe beträgt bis zu 40% <sup>31</sup>.

Als mögliche Todesursachen kommen eine verbliebene aortale Obstruktion, restriktiver interatrialer Blutfluss, unausgewogenes Qp:Qs-Verhältnis, Shunt-Stenose bzw. -Thrombose und Volumenüberladung des rechten Ventrikels in Betracht <sup>32</sup>.

Die zweite Stufe schließt sich im Alter von 4-6 Monaten an. Mit diesem Schritt beginnt die Umleitung des systemisch venösen Rückstroms aus den Hohlvenen in die Pulmonalarterien. Die zweite Stufe kann durch zwei chirurgische Strategien ausgeführt werden. Bei der sogenannten bidirektionalen Glenn-Anastomose wird die Vena cava superior vom rechten Vorhof abgetrennt und anschließend End-zu-Seit an die rechte Arteria pulmonalis anastomosiert. Das Blut fließt folglich über die rechte und linke Pulmonalarterie in beide Lungen. Die entstandene Öffnung im rechten Vorhof wird mit einem Patch verschlossen. Die zweite Vorgehensweise besteht darin, eine Anastomose zwischen dem rechten Atrium und der rechten Pulmonalarterie mit Einbeziehung der oberen Hohlvene anzulegen. Ein pulmonaler Allograft wird als Patch zur Erweiterung eingefügt, um einen optimalen und dosierten Abfluss des Blutes aus der Vena cava superior und dem rechten Atrium zu gewährleisten. Diese Methode ist als Hemi- Fontan- Operation bekannt geworden. Bei beiden Techniken wird der mBT- bzw. RV- AP- Shunt rückgängig gemacht. Somit fließt ein Teil des Blutes aus dem venösen Schenkel des Systemkreislaufs kraft des zentralen Venendrucks in die Lungen. Es existieren kaum Studien über den Vergleich beider Methoden. Pekkan et al kamen nach Untersuchungen mithilfe des

MRT und computer- sowie experimentell gestützten Flussmessungen zu dem Ergebnis, dass die Glenn-Anastomose hämodynamisch effizienter sei <sup>33</sup>.

Die Zyanose infolge des Rechts- Links- Shunts nach Norwood Stufe I und II ist hat weitreichende Konsequenzen auf den Organismus und bedarf intensiver Überwachung. Um den Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken, resultiert eine Polyglobulie, welche durch einen möglichen Eisenmangel verschärft wird. Kommt ein Volumenmangel z.B. infolge medikamentös induzierter Diurese hinzu, so kann eine Hyperviskosität entstehen, die das Risiko eines thrombembolischen Verschlusses begünstigt. Auf eine ausreichende Versorgung mit Eisen ist deshalb zu achten. Neurologische Komplikationen können durch Malperfusion und mangelnde Sauerstoffversorgung auftreten oder durch Verschleppung eines Thromb- bzw. Luftembolus (z.B. durch intravenöse Zugänge) über den Rechts-Links-Shunt in das Gehirn verursacht werden. Eine Einschränkung der Nierenfunktion und Ausbildung einer Glomerulosklerose tritt bei renaler Hypoperfusion auf. Hyperurikämie wird auf eine verminderte renale Ausscheidung von Urat zurückgeführt. Es kommt zur Nephrolithiasis, Uratnephropathie und Gicht. Cholelithiasis ist ebenfalls eine häufige Begleiterscheinung bei zyanotischen Herzfehlern. Studien über den Zusammenhang dieses Krankheitsbildes mit cyanotischen Herzfehlern existieren nicht. Ein Fallbericht beschreibt eine 30- jährige Frau mit Cholelithiasis und angeborener kardialer Malformation ohne nähere Bezeichnung, die eine Gallenblasenagenesie aufwies. Diese sehr seltene Anomalie ist in 40-70% mit kardiovaskulären und anderen Fehlbildungen assoziiert <sup>34</sup>.

Laut Miltenburg et al ist eine notfallmässige Cholezystektomie mit einem hohen, oft letalen Risiko bei Patienten mit angeborenem Herzfehler verhaftet und sollte vermieden werden. Das hohe Operationsrisiko ist auch bei elektiven Eingriffen gegenüber den möglichen Folgen nicht beseitigter Gallensteine abzuwägen. Die klinische Nachsorge sollte neben der kardialen Funktionstestung die Blut-und Urinuntersuchung mit Blutbild, Ferritin, Gerinnungsstatus, Harnsäure, Nierenwerten und Leberwerten beinhalten <sup>35</sup>.

Im dritten Schritt nach 12- 14 Monaten, der modifizierten Fontan- Operation, wird der Blutfluss aus der unteren Hohlvene durch einen wahlweise intra- oder extraatrialen Tunnel von kaudal an die rechte Arteria pulmonalis herangeführt und dort über eine End- zu- Seit- Anastomose in den Lungenkreislauf geleitet. Die komplette Kreislaufftrennung ist so erreicht und führt zu einer Volumenentlastung des rechten Ventrikels. Zu-

dem wird die Beseitigung der Shuntflüsse mit arteriovenösem Mischblut erreicht, sofern nicht ein beabsichtigter Shunt wie z.B. eine Fenestrierung des Tunnels angelegt wird.

Fontan und Baudet hatten 1968 den Grundstein für eine Reihe von späteren Modifikationen gelegt, indem sie bei Trikuspidalatresie das rechte Herzohr an die rechte Pulmonalarterie anastomosierten. Kreuzer et al Lins et al konstruierten zum ersten Mal einen intraatrialen Tunnel zur Verbindung beider Hohlvenen <sup>36</sup>.

Ab 1988 etablierte sich zunehmend die von de Leval eingeführte totale cavopulmonale Anastomose (TCPA). Die Vorteile dieser Technik liegen darin, dass sie verhältnismässig einfach und bei allen anatomischen Konfigurationen des rechten Vorhofs auszuführen ist, die Druckbelastung des rechten Atriums abnimmt und somit die Gefahr von Arrhythmien gesenkt wird, das Risiko einer Verletzung des Sinusknoten vermindert wird und der laminarere Blutfluss im Tunnel das Thromboserisiko herabsetzen soll <sup>37</sup>. Im Gegensatz zur atriopulmonalen Anastomose, frühen postoperativen supraventrikuläre Tachyarrhythmien und Sinusknotendysfunktion ist die totale cavopulmonale Anastomose im Langzeitverlauf kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten später atrialer Rhythmusstörungen <sup>38,39</sup>.

Der intraatriale Tunnel oder auch laterale Tunnel weist günstige Flusseigenschaften auf, bedingt einen geringeren Exposition gegenüber Druck im rechten Atrium und ermöglicht Wachstum <sup>40</sup>. Der extrakardiale Konduit aus prosthetischem Material (Polytetrafluorethylen) zeichnet sich ebenfalls durch sehr gute Flusseigenschaften sowie verminderten Druck im Atrium aus. Zudem sind keine Nähte innerhalb des Atriums von Nöten und die Operation kann ohne KPB durchgeführt werden <sup>41</sup>. Sein Nachteil ist die fehlende Möglichkeit des altersgerechten Wachstums. Der Konduit wird in der Regel größer gewählt, um den Anforderungen eines mit dem Alter zunehmenden Kreislaufes gerecht werden zu können <sup>42</sup>. Beide Techniken sind im frühen und mittleren Verlauf in ihren Ergebnissen ähnlich bezüglich der operationsbedingten Morbidität und Mortalität, der postoperativen Hämodynamik und der mittleren Überlebenszeit <sup>43,44,45</sup>.

Im Falle einer Abflussbehinderung in die Lungen kann die 1989/90 eingeführte Fenestrierung des Tunnels den Abfluss des venösen Blutes in den gemeinsamen Vorhof im Sinne eines künstlichen Rechts- Links- Shunts ermöglichen. Das Fenster wächst nach einiger Zeit von selbst zu oder wird durch eine Intervention künstlich verschlossen. Diese Technik ist insbesondere bei Risikopatienten mit erhöhtem Lungengefässwiderstand,

reduzierter Ventrikelfunktion und Pulmonalarteriendistorsion sinnvoll <sup>46</sup>.

1993 wurde zum ersten Mal ein kombiniert interventioneller und chirurgischer Eingriff als Alternative zur Norwood- OP Stufe I unternommen. Bei diesem sogenannten hybrid-palliativen Eingriff erfolgt operativ eine Exzedierung des Vorhofseptums und anschließend die Dehnung des Ductus arteriosus durch einen Ballonkatheter mit Implantierung eines Stents. Durch die Atrioseptostomie fällt der Druck im Lungenkreislauf und würde zu einer Abnahme des lebenswichtigen Rechts- Links- Shunts führen. Um dem zu begegnen wird zusätzlich ein Pulmonalarterien- Banding durchgeführt. Die Norwood-OP Stufe I setzt den Einsatz eines KPB und eine Kreislaufdepression durch Hypothermie voraus, wodurch die Patienten stark belastet werden und ausserdem eine systemische inflammatorische Reaktion folgen kann. Die Frühmortalität dieser ersten Operationsstufe liegt bei 20- 30% und die Morbidität ist hoch. Mithilfe der hybrid-palliativen Methode können diese Risikofaktoren umgangen werden. Jedoch wird dieser Vorteil durch einen vorläufigen Verbleib der hypoplastischen Aorta ascendens mit Gefahr einer Obstruktion und Myokardmalperfusion sowie dem Risiko einer mechanischen Distorsion der Pulmonalarterien erkauft. Während diese Technik in ihren Anfangszeiten hohe Mortalität aufwies, so ist diese mittlerweile gleichauf mit jener der Norwood- OP Stufe I. Ein geringerer klinischer Ressourcenaufwand (kürzere Intubationszeit und Liegezeit auf der Intensivstation), schnellere postoperative Erholung, die Möglichkeit zum Wachstum der Pulmonalarterien sowie eine gut erhaltene Ventrikelfunktion vor der Stufe II sprechen für den Einsatz dieser Technik<sup>47,48</sup>. Eine einheitliche Indikationsstellung existiert bis dato nicht und unterliegt der Entscheidung der einzelnen Häuser. Die Bedeutung liegt in einer Überbrückungsfunktion bis zur Stufe II nach Norwood oder einer Herztransplantation. Osami et al halten diese Methode bei allen Patienten mit HLHS sowie anderen komplexen Herzfehlern mit funktionell univentrikulärer Physiologie für indiziert <sup>49</sup>. Der Einsatz bei Hochrisikopatienten (Körpergewicht <2,5kg, Aortenklappenatresie, intaktes bzw. restriktives Vorhofseptum, schwere nicht-kardiale Anomalien, Unreife und unzureichende Ventrikelfunktion) ist laut mehrerer Studien eine gleichwertige Alternative zur chirurgischen Intervention <sup>50,51,52</sup>.

## **2.4. Herztransplantation**

Einhergehend mit der Etablierung des Norwood-Verfahrens eröffnete sich die Option



der Herztransplantation. Die Transplantation bietet den Vorteil, dass die Patienten auf zwei funktionierende Ventrikel zurückgreifen können, weshalb die körperliche Belastbarkeit und nachfolgende Lebensqualität im Vergleich zur Norwood-Operation in der Regel besser ist. Diesem Vorzug stehen allerdings die sehr begrenzte Verfügbarkeit von Spenderherzen und die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression mit verbleibendem Risiko einer Abstossung, möglicher Malignomentstehung und erhöhter Infektionsgefahr gegenüber. Ausserdem können mehrere Retransplantationen im Verlauf des Lebens nötig werden. Nur wenige Zentren weltweit wenden die Herztransplantation in größerem Umfang an. Die Loma-Linda-Universität in Kalifornien weist die höchsten Fallzahlen auf, wobei von insgesamt 176 Patienten 9% innerhalb der ersten 30 Tage und 19% während der Wartezeit verstarben. Nach 7 Jahren lebten noch 70% der transplantierten Patienten <sup>53</sup>. Weitere multizentrische Studien geben eine durchschnittliche Mortalität während der Wartezeit von 25% an <sup>54</sup>, die jedoch mit der kumulativen Mortalität von etwa 20% bei den drei Norwood-Operationen vergleichbar ist. Im Rahmen der stetig besser werdenden Ergebnisse der Norwood-Operation und neuerer überbrückender Techniken wie dem hybridpalliativen Eingriff ist das alleinige Warten ohne palliative operative Behandlung zu diskutieren. Aus diesem Grund melden einige Zentren die Patienten einerseits sofort zu einer Transplantation an, führen aber andererseits die Stufe I nach Norwood aus, um die Überlebensdauer bis zum Erhalt eines Spenderherzens zu verlängern <sup>55</sup>.

Mitchell et al führten eine Technik zur Überbrückung der Wartezeit vor Herztransplantation ein, die durch die Bändelung der Pulmonalarterien gekennzeichnet ist. Sie machten eine Studie bei Patienten mit HLHS, die älter als 4 Monate zum Zeitpunkt der Transplantation waren. Der Hintergrund ihres Vorgehens ist die zunehmende pulmonale Hypertension infolge der pulmonalen Hyperzirkulation bei unbehandelten Patienten mit HLHS, wodurch die Herztransplantation erschwert wird und die Erfolgsaussicht sinkt. Zum Zeitpunkt ihrer Studie konnte kein Zentrum von einem Patienten älter als 6 Monate berichten, der eine Transplantation ohne vorherigen palliativen Eingriff überlebt hatte. Ziel war es, die Wartezeit auch für ältere Kinder zu verlängern und günstige physiologische Voraussetzungen für eine Herztransplantation zu bewahren. Unter Vorbehalt einer sehr kleinen Zahl von 15 Patienten ( 9 in der Kontrollgruppe, 6 mit Pulmonalarterienbändelung (PAB)) kamen sie zu dem Ergebnis, dass die PAB die Durchführung der

Transplantation und die perioperative Behandlung erleichtere und die postoperative Morbidität erniedrige<sup>56</sup>.

## **2.5. Postoperativer Verlauf und Komplikationen**

Die wesentliche Herausforderung in der postoperativen Behandlung ist es, das Gleichgewicht zu halten zwischen einer arteriellen Sauerstoffsättigung >80% und ausreichend hohem pulmonalen Gefäßwiderstand. Wird die Sauerstoffkonzentration in den Lungen erhöht oder fällt der CO<sub>2</sub>-Partialdruck, so sinkt der Lungengefäßwiderstand mit der Gefahr einer Volumenüberlastung der Lungen und folgendem Herzversagen. Therapeutische Ansätze zielen auf die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Vasodilatoren wie Milrinon und Phenoxybenzamin, um die Perfusion und folglich Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes zu erhöhen. Überdies wird die Nachlast gesenkt und der Ventrikel entlastet. Postoperativ wird Heparin als Antikoagulantium eingesetzt, bis eine orale Verabreichung von Acetylsalicylsäure möglich ist. Weiterhin sind echokardiographische Kontrollen, Belastungstests, Langzeit-EKG und Laboruntersuchungen zur Überwachung erforderlich.

Arrhythmien stellen das wesentliche Risiko für Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf dar. Sie treten in bis zu 40% der Fälle auf und drücken sich v.a. als Sinusknotendysfunktion in Verbindung mit Bradyarrhythmien sowie als supraventrikuläre Tachykardien aus. Sinusknotendysfunktion ist die häufigste Arrhythmie nach totaler kavopulmonaler Anastomose, da es hierbei gehäuft zu direkten Schädigungen des Sinusknoten oder indirekt zur Einschränkung seiner Blutzufuhr kommt. Die Gefahr einer solchen Dysfunktion besteht in der Entwicklung einer Bradykardie, Verlust der aufeinander abgestimmten Aktivität des Vorhofs und Ventrikels sowie atrialer Reentry-Tachykardien. Innerhalb von 10 Jahren treten bei etwa 30% der Patienten Sinusknotendysfunktionen auf<sup>57</sup>.

Atriale Tachykardien kommen über einen postoperativen Zeitraum von 20 Jahren bei 50% der Fälle vor. Neben chirurgischen Läsionen sind oftmals veranlagungsbedingte Anomalien im Aufbau der Leitungsfasern für das Auftreten verantwortlich. Frühe postoperative Tachykardien können durch Medikamente zur Kreislaufstabilisierung verursacht werden. Liegen hierbei keine weiteren strukturellen Einschränkungen der Hämodynamik vor, so kann das Absetzen der entsprechenden Medikamente ausreichend sein. Amiodaron ist zur Rhythmuskontrolle in dieser Situation sehr gut geeignet. Späte

postoperative Tachykardien äussern sich mit steigendem Lebensalter zunehmend und können letztlich in Vorhofflimmern münden. Kommt es dabei zu einer 1:1 Überleitung auf den Ventrikel, so kann daraus eine rasch lebensbedrohliche Situation für den Betroffenen entstehen. Schon ab einer Herzfrequenz über 100 Schlägen pro Minute können Menschen mit univentrikulärer Physiologie nach wenigen Tagen in eine schwere Herzinsuffizienz gelangen. Persistierende atriale Tachykardien erhöhen zudem die Gefahr von Thrombenbildung und Embolien. Zur akuten Kardioversion bei Tachykardien stehen Medikamente wie Diltiazem, Amiodaron, Ibutilide und Sotalol sowie die transösophageale oder intraatriale Schrittmachertherapie zur Verfügung. Für die chronische Therapie bei regelmässig auftretenden Tachykardien hat sich laut Deal et al der Einsatz von Sotalol mit niedrig dosierter Beta-Blockade bewährt. Amiodaron sollte aufgrund starker Nebenwirkungen insbesondere an der Schilddrüse nicht dauerhaft verwendet werden. Häufig werden persistierende Tachykardien therapieresistent. Um dem Risiko von Thrombembolien zu begegnen, wird eine Medikation mit Warfarin empfohlen <sup>58</sup>. Thrombembolien treten in bis zu 20% der Fälle auf. Nach Varma et al sind bei 17% der Patienten nach Fontan-Operation klinisch unauffällige Thromben vorhanden <sup>59</sup>. Sie werden durch erhöhten systemischen Venendruck, Blutstase im venösen Schenkel, möglicherweise Arrhythmien auf Vorhofebene, prothetisches Material und Endothelläsionen begünstigt. Eine weitere Rolle scheint eine Leberdysfunktion mit Ungleichgewicht in der Verteilung von pro- und antikoagulierenden Faktoren zu spielen. Protein C und S sowie Antithrombin III sind häufig erniedrigt während die Reaktivität der Plättchen erhöht sein kann <sup>60</sup>. Kommt es zur Embolie, so beträgt die Mortalität bei pädiatrischen Patienten 25% und bis zu 38% bei erwachsenen Patienten. Die Beachtung dieser Komplikation ist folglich von grosser Wichtigkeit in der Betreuung der Patienten. Allerdings gibt es bisher keine evidenz-basierten Empfehlungen zur Therapie. Sie reicht von prophylaktischer Medikation über Thrombolyse bis hin zur chirurgischen Thrombektomie. Viele Zentren behandeln Patienten dauerhaft mit ASS oder Warfarin, aber ihre protektive Wirkung ist umstritten und bisherige Studien zeichnen kein klares Bild. Coon et al empfehlen Coumadin bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie ventrikulärer Dysfunktion, Arrhythmien und Proteinverlustsyndrom <sup>61</sup>. Betrachtet man die Tatsache, dass viele Fontan-Patienten eine veränderte Zusammensetzung von Gerinnungsfaktoren, Thrombozytopenie und Plättchendysfunktion aufweisen, so ist die Antikoagulation mit Bedacht

und stetiger Überwachung anzuwenden. Andernfalls drohen Blutungen <sup>62</sup>. Eiweissverlustsyndrom ist eine weitere Komplikation mit einer Inzidenz von 3-15% und einer 5- Jahres- Mortalität ab Diagnosestellung von bis zu 50% <sup>63</sup>. Es kann innerhalb von Wochen bis Jahren nach der Fontan- Operation auftreten und äussert sich in Form von Müdigkeit, Pleuraergüssen, Aszites, Ödemen und Durchfall. Die Diagnose wird durch einen erniedrigten Serumspiegel von Albumin und erhöhtes Alpha1-Antitrypsin im Stuhl bestätigt. Die Pathophysiologie ist noch nicht eindeutig geklärt, es scheint aber ein multifaktorielles Geschehen zu sein. Eine Assoziation mit erhöhtem zentralvenösen Druck konnte nicht festgestellt werden. Möglicherweise ist eine verminderte Durchblutung des mesenterialen Stromgebiets und Entzündungsreaktionen mit Ausschüttung neurohumoraler Faktoren aufgrund eines unzureichenden HZV mit verantwortlich. Ausserdem konnte ein erhöhter mesenteraler Gefässwiderstand, atypische Hämodynamik mit vermindertem diastolischen Blutfluss und eine gesteigerte Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems in Verbindung mit diesem Krankheitsbild gebracht werden <sup>64</sup>. Ein angeborener Defekt der Glykosilierung im basolateralen Bereich der Enterozyten steht mit dem Auftreten des Eiweissverlustsyndroms im Zusammenhang <sup>65</sup>. Die Therapie umfasst die Anwendung von Steroiden, Heparin, zellmembranstabilisierenden und antiinflammatorischen Substanzen sowie die Optimierung des HZV. Eine atriale Fenestrierung zur Volumenentlastung des venösen Kreislaufschenkels oder die Herztransplantation als letzte Option bei konservativ nicht behandelbarer Kreislauftsituation kann indiziert sein <sup>66</sup>.

Infolge eines verminderten HZV und erhöhten zentralen Venendrucks mit Blutstau in die Leber kann eine Hepatopathie entstehen, die im chronischen Verlauf in eine Leberzirrhose mündet. Kiesewetter et al kamen zu dem Ergebnis, dass die Leberdysfunktion stärker wird, umso länger der Patient mit dem Fontankreislauf lebt. Überdies berichteten sie von radiologisch darstellbaren hypervaskularisierten regenerativen Knoten in der Leber, welche auch im Rahmen kardial bedingter Lebererkrankungen zu hepatozellulären Karzinomen entarten können. Neben der Bedeutung der Leber als Produzent von Serumproteinen und Gerinnungsfaktoren vor dem Hintergrund des Eiweissverlustsyndroms und thrombembolischer Ereignisse und der Gefahr maligner Prozesse sind regelmässige Kontrollen zu empfehlen. Ultraschall kann die Leberstruktur als auch hämodynamische Gegebenheiten darstellen und ggf. durch CT- Diagnostik ergänzt werden. Laborkontrollen der Transaminasen GPT, GOT, der Gamma-GT und des Bilirubins ge-

ben Aufschluss über einen pathologischen Prozess in der Leber. Jedoch wurde im Falle von Patienten nach Fontan- Operation bisher nur ein schwacher bis mittlerer Anstieg der Leberwerte festgestellt <sup>67</sup> und sie korrelieren nicht mit der Schwere des hepatischen Schadens. Die hepatische Fibrose und Zirrhose kann durch Beseitigung der Ursachen aufgehalten bzw. rückgängig gemacht werden. Deshalb ist es entscheidend, den Abfluss des venösen Blutes durch die Lungen zu optimieren, was durch eine TCPA, eine optimale interatriale Kommunikation und adäquates HZV erreicht werden kann. Dabei sind Vasodilatoren wie Bosentan und Sildenafil vielversprechend, da sie den pulmonalen Widerstand herabsetzen und so den transhepatischen und transpulmonalen Perfusionsdruck verbessern <sup>68</sup>.

Fortwährende Zyanose ist meist Ausdruck eines Rechts- Links- Shunts, der vielfach durch abnorme Venen mit Mündung in den arteriellen Kreislaufschenkel auf Ebene der Lungenvenen, der Vorhöfe oder des Sinus coronarius verursacht wird. Es sollte an eine linksseitig angelegte Vena cava superior gedacht werden, die in den Sinus coronarius mündet. Atypische Lebervenen können im Bereich der Lungenvenenmündungen in den Vorhof drainieren. Weitere Ursachen sind eine abnehmende Leistung des Ventrikels, AV-Klappenregurgitation, Obstruktion der Pulmonalarterien, restriktive und andere Lungenfunktionsstörungen, pulmonale arteriovenöse Malformationen sowie Anämie. Shuntflüssen können in der Mehrzahl der Fälle durch interventionellen Verschluss behoben werden <sup>69</sup>.

In kardiopulmonalen Belastungstests schneiden Fontan- Patienten schlechter ab als gesunde Menschen. Fredrikson et al verglich 52 erwachsene Fontan-Patienten mit einer Altersspanne von 18- 45 Jahren mit einer gesunden Vergleichsgruppe. Im Belastungstest blieben sie unter den Leistungen der gesunden Vergleichsgruppe und die maximale Sauerstoffaufnahme als wesentlicher Parameter für die Ausdauerfähigkeit lag zwischen 30 und 39% der Normalpopulation. Ein mögliche Erklärung könnte laut Fredrikson et al in einem reduzierten HZV oder weniger körperlicher Aktivität der Patienten liegen. Sie stellten jedoch fest, dass Patienten mit jüngerem Alter zum Operationszeitpunkt im Langzeitverlauf eine höhere max. VO<sub>2</sub> aufwiesen. Weiterhin fanden Fredrikson et al eine Beeinträchtigung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV<sub>1</sub>) und der forcierten vitalen Kapazität (engl. FVC) bei Fontan- Patienten. Das Verhältnis FEV<sub>1</sub>:FVC sprach für eine restriktive Funktionsstörung, deren Ursache sie in einer Lähmung des

Zwerchfells infolge Operationsverletzung, Muskelschwäche oder einem restriktivem Brustkorb vermuteten. Die Herzfrequenz bei Belastung reicht nicht an die Werte der gesunden Referenzgruppe heran. Mögliche Gründe liegen in einer Sinusknotendysfunktion oder abnormer vegetativer Kontrolle <sup>70</sup>.

## **2.6. Neurokognitive Entwicklung und Defizite**

Die Gefahr neurologischer, kognitiver und psychologischer Einschränkungen ist vor und nach der Fontan- Operation gegeben. Mehrere Studien haben bisher diese Problematik adressiert und kamen zu dem Ergebnis, dass Fontan- Patienten neurokognitiv unter den Normwerten der Bevölkerung bleiben. Dabei fällt die mentale Retardierung bei Patienten mit HLHS stärker aus als bei Patienten mit anderen Varianten des UVH. Obwohl der durchschnittliche IQ noch im Normbereich liegt, so reicht er nicht an den Durchschnittswert gleichaltriger Menschen heran. Defizite werden u.a. mit geringem Geburtsgewicht, verlängerten Klinikaufenthalten, schwerer metabolischer Azidose und dem Aortenklappendurchmesser assoziiert. Während Mahle et al bezüglich des neurokognitiven Ergebnisses keinen Unterschied zwischen Fontan-Operation und Herztransplantation bei Schulkindern mit HLHS fanden <sup>71</sup>, so berichteten Sarajuuri et al von perioperativen Risikofaktoren während der Stufe I und II, die zu den Defiziten beitragen. Insbesondere die postoperative Diurese nach Stufe I und die Dauer des KPB während der Stufe II korrelierten signifikant mit dem Gesamt- IQ- Wert. Die KPB schädigt das Gehirn durch reaktive Entzündungen, Störung der vaskulären Autoregulation und mikroembolische Ereignisse <sup>72</sup>. Eine genetische Komponente bei der Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung konnte nachgewiesen werden <sup>73</sup>.

Treasure kommentierte die Daten von Saliba et al, wonach 89 Patienten mit UVH in einem Alter von 17- 49 Jahren (Median bei 21 Jahren) über ihre Lebensqualität befragt wurden. Obwohl unter den Patienten 10% eine pulmonale Hypertension, 20% eine Herzinsuffizienz, 40% Arrhythmien und 60% Zyanose in Ruhe aufwiesen, so werteten sie ihre Lebensqualität auf gleiche Weise wie gesunde Menschen. Menschen mit chronischer Krankheit und begrenzter Lebenserwartung lernen ihr Schicksal zu akzeptieren und finden eigene Werte, Lebensziele und soziale Rollen <sup>74</sup>.

## **3. Das Herzzeitvolumen**

### **3.1. Physiologische Grundlagen**

Das HZV ist definiert als Blutvolumen, das pro Zeiteinheit von einem Ventrikel in den Kreislauf befördert wird. Entsprechend beschreibt der häufig verwendete Begriff Herzminutenvolumen das Blutvolumen, das pro Minute in den Kreislauf gepumpt wird. Das HZV stellt den Gesamtblutfluss durch den Körper dar, es macht aber keine Aussage über die Durchblutung der jeweiligen Gewebe, da ihre Perfusion von dem Verhalten der zu- und ableitenden Gefäße sowie von ihrer Selbstregulation abhängt.

Bei einem gesunden Menschen wird pro Minute das gesamte im Körper vorhandene Blut einmal durch den Körper- und Lungenkreislauf transportiert. Der Körper- und Lungenkreislauf sind seriell hintereinander geschaltet. Im physiologischen Zustand fließt pro Zeiteinheit das gleiche Blutvolumen durch beide Kreisläufe. Ist dies z.B. bei Leistungsminderung einer der Ventrikel oder anderen pathologischen Prozessen innerhalb eines Kreislaufes nicht mehr der Fall, so kommt es zu einer Fehlverteilung des Blutvolumens. Man spricht von einer Rechts- oder Linksherzinsuffizienz.

Das HZV kann als Produkt der Herzfrequenz (HF) und des Schlagvolumens (SV) berechnet werden:

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

Das HZV kann auf Ebene des Herzens durch Modulation dieser Parameter verändert werden, was entweder durch die vegetative Kontrolle oder aufgrund von mechanischen Prinzipien im Herzen selbst geschieht. Es ist zu berücksichtigen, dass das HZV auch von den Bedingungen des Gefäßsystems und den physikalischen Gesetzen des Blutflusses (Rheologie) mitbestimmt wird.

Die Ruheherzfrequenz bei einem gesunden Erwachsenen beträgt im Mittel 70 Schläge/Minute. Bei Neugeborenen ist sie am höchsten und senkt sich mit der Entwicklung ab. Der Schrittmacher im gesunden Herz ist der Sinusknoten, der eine Frequenz von 90- 100 bpm aufweist. Durch die tonische Wirkung des Parasympathikus wird die Sinusknotenfrequenz gedrosselt. Der Sympathikus führt zur Ausschüttung von Norad-

renalin, die die  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren der autorhythmischen Schrittmacherzellen im Sinusknoten stimulieren und so eine Steigerung der Sinusfrequenz bewirken. Weiterhin beeinflusst das vegetative Nervensystem die Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten und in den intraventrikulären Erregungsbahnen. Der Parasympathikus drosselt sie durch verstärkte Sekretion von Acetylcholin, der Sympathikus erhöht sie.

Das Schlagvolumen ist das Blutvolumen, das der Ventrikel pro Schlag in den Kreislauf auswirft. Es hängt seitens des Herzens von der Kontraktionskraft ab, die der Ventrikel aufbringt. Die Kontraktionskraft wird einerseits durch die Kontraktilität und andererseits durch die Länge der Muskelfasern bestimmt. Die Länge der Muskelfasern richtet sich nach der Vordehnung der Kammer durch das enddiastolische Volumen (EDV). Auf Zellebene stellt sich dies durch das Überlappungsverhältnis der kontraktilen Elemente Myosin und Aktin dar. Ist die Überlappung zu groß, so kann das Myosinfilament nicht mehr ausreichend Weg entlang des Aktins zurücklegen und die noch mögliche Kontraktion des Ventrikels ist gering. Umgekehrt gilt für eine zu starke Vordehnung, dass die Myosin-Aktin-Querbrücken zahlenmäßig abnehmen und so die Kontraktionskraft geringer ist. Die höchste Kontraktionskraft wird bei optimaler Vordehnung erreicht. Die Kontraktilität ist ein Maß dafür, inwieweit sich eine Muskelfaser bei bestimmter Vordehnung im Zusammenspiel mit dem Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  kontrahieren kann. Da der Calciumeinstrom vom Vegetativum gesteuert wird, ist die Kontraktilität des Herzens Ausdruck mechanischer und physiologischer Einflüsse.

Unabhängig von vegetativen Einflüssen ist das Herz aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus fähig, unterschiedliche Blutvolumina adäquat weiter zu pumpen. Dieser Mechanismus beruht auf der oben erwähnten Vordehnung, die die Wandspannung bzw. Vorlast des Ventrikels bestimmt. Steigt das EDV innerhalb des physiologischen Rahmens, so steigt auch die Wandspannung und folglich Kontraktionskraft der Kammer, wodurch proportional zum verstärkten Bluteinstrom mehr Blutvolumen ausgeworfen werden kann.

Die Kontraktilität kann durch den Sympathikus verstärkt werden, da er durch Ausschüttung von Nor- und Adrenalin die  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren auf der Oberfläche der Herzmuskelzellen stimuliert und eine intrazelluläre Signalkaskade auslöst. Es kommt zur verlängerten Öffnungszeit der spannungsabhängigen Calciumkanäle der Zellmem-



bran mit vermehrtem Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  aus der extrazellulären Flüssigkeit. Zusätzlich wird die Sekretion von  $\text{Ca}^{2+}$  aus den Calciumspeichern erhöht. Hierdurch steigt die Kontraktionskraft. Es wurde festgestellt, dass die Muskelfasern mit zunehmender Sarkomerlänge empfindlicher auf das  $\text{Ca}^{2+}$  reagieren. Katecholamine bewirken ausserdem eine schnellere Beseitigung des  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Zellplasma, wodurch die Muskelspannungszeit kleiner wird.

Das HZV ist weiterhin vom Verhalten des Gefässsystems abhängig. Die Vorlast des rechten Herzens hängt vom venösen Rückstrom des Systemkreislaufs ab und im linken Herzen vom Zustrom aus den Lungenvenen. Das systemisch venöse System wird von der Skelettmuskelpumpe, den thorakalen und abdominellen Druckverhältnissen und der sympathisch bedingten Kontraktion der Venen ab. Der Zustrom zum rechten und linken Herz ist dabei der wesentlichste Faktor für das EDV und folglich die Vordehnung. Im Lungenkreislauf bestimmt der Widerstand der Pulmonalarterien als auch der Lungengefässe indirekt die Vorlast des linken Ventrikels sowie die Nachlast des rechten Ventrikels. Die Nachlast bezeichnet den Druck des Gefässes und das EDV, die der Ventrikel im Sinne eines Widerstandes überwinden muss um die Klappe zu öffnen und das Blutvolumen aus zu stossen. Klinisch ist der arterielle Blutdruck ein Indikator für die Nachlast. Die Nachlast hängt u.a. vom Tonus der Gefässe, von gefässverengenden pathologischen Prozessen wie Arteriosklerose oder kongenitale Malformationen und dem Widerstand in den Organen bzw. Geweben ab. Neben metabolischen Faktoren und der Volumenbelastung des Kreislaufes haben auch hier der Para- und Sympathikus einen entscheidenden Einfluss auf den Widerstand im Kreislauf. Vor dem Hintergrund dieser physiologischen Grundlagen wird verständlich, dass die Messung des HZV ein sehr geeignetes Mittel zur Überwachung von intensivmedizinischen Eingriffen wie der Katecholamintherapie oder Volumensubstitution ist. Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin entfalten eine jeweils substanzspezifische Wirkung auf die Herzleistung und Gefässmotorik. In unterschiedlich starkem Masse kommt es zur Steigerung der kardialen Ino-, Chrono- und Dromotropie, d.h., es steigt die Kontraktilität, die Herzfrequenz und die Überleitungsgeschwindigkeit innerhalb der Erregungsleitung des Herzens. Dies hat einen unmittelbaren Effekt auf das HZV, da neben der HF das SV erhöht wird. Durch die katecholaminbedingte Konstriktion der peripheren Venen oder

durch Volumensubstitution kommt es zu einem vermehrten Volumenrückstrom zum Herzen, wodurch die Vorlast erhöht wird und über den Frank- Starling- Mechanismus eine Erhöhung des SV resultiert. Diese Vasokonstriktion passiert auch im arteriellen Schenkel. Es kommt zum Anstieg des diastolischen und mittleren Blutdrucks mit der Folge einer Nachlasterhöhung, welche dem Herzen einen grösseren Widerstand entgegensetzt und das Anwachsen des HZV beschränken kann.

### **3.2. Physiologische Besonderheiten im Kindesalter**

Bei Kindern bestehen v.a. im jungen Alter Besonderheiten, die Einfluss auf die Steuerung der Herzfunktion und Gefässe nehmen. So ist das HZV massgeblich von der HF abhängig, während bei Erwachsenen die Kombination von HF und SV ausschlaggebend ist. Zudem ist das Myokard zu Beginn noch unreif- es weist einen geringeren Gehalt an dehnbarem Kollagen auf- weshalb das neonatale Myokard bei Vorlasterhöhung nicht mit einer starken Steigerung des SV reagieren kann. Folglich sind die Kontraktilität und der Frank-Starling-Mechanismus eingeschränkt. Kommt es zur abrupten Nachlasterhöhung, so reagiert das Herz des Neugeborenen daher mit der Steigerung der HF. Hinzu kommt eine verminderte Ansprechbarkeit des Herzens auf Katecholamine bei Geburt, da der Signalweg vom Rezeptor über die Adenylatcyklase noch nicht ausgereift ist. Weiterhin scheinen Besonderheiten im Ansprechen auf Medikamente zu bestehen. Kwapisz et al beobachteten bei Kindern nach kardiopulmonalem Bypass (KPB) im Gegensatz zu Erwachsenen einen Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandsindex nach Gabe von Dobutamin, weshalb sie eine stärkere Aktivierung des alpha- 1- Rezeptors vermuteten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit stellt eine Desensibilisierung des vasodilatativ wirkenden  $\beta$ - 2- Rezeptoren infolge von Herabregulation dar, die von Schranz et al bei Kindern mit azyanotischen Herzfehlern vor und nach dem KPB nachgewiesen wurde <sup>75,76</sup>.

Unmittelbar mit der Abnabelung bei Geburt und der Belüftung der Lunge mit dem ersten Schrei kommt es physiologischerweise zu einer Umstellung des fetalen auf den neonatalen Kreislauf. In dieser Situation zeigt sich, ob das Herz-Kreislaufsystem nur während der Fetalzeit stabil arbeiten konnte oder auch den neuen Anforderungen gerecht werden kann. Entfaltet sich die Lunge, so nimmt der Widerstand ab und der über den Ductus arteriosus wird hierdurch verringert, bis er durch den totalen Verschluss des

Ductus nach 2- 3 Tagen komplett verschwindet. Nimmt der Widerstand im Lungenkreislauf ab, so fällt schlagartig die Druckbelastung des rechten Ventrikels und in seinem Vorhof mitsamt dem vorgeschalteten venösen Kreislaufschenkel. Dadurch kommt es zu einem Verschluss des Foramen ovale, das einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene in der Fetalzeit ermöglichte. Der Verschluss dieser beiden Shunts erhöht die Volumenbelastung des linken Ventrikels, der dadurch an den Rand der Dekompensation gebracht werden kann. Das Herz- Kreislaufsystem des Neugeborenen wird versuchen, eine Kom-pensation herbeizuführen, aber diese wird von den oben genannten Besonderheiten wie einer eingeschränkten Ansprechbarkeit auf Katecholamine oder die mangelnde Compliance des Myokards bedingt. Wird die Leistungsfähigkeit eines oder beider Ventrikel durch angeborene oder erworbene Herzfehler, pulmonale oder kardiale Hypoxie, Kontraktionsschwächen infolge von Ischämie oder Myokarditiden, Arrhythmien oder durch einen erhöhten Bedarf des peripheren Gewebes an Sauerstoff beeinträchtigt bzw. übermässig gefordert, so kommt es zu seiner Dekompensation mit Abfall des HZV. Liegen z.B. morphologische Anomalien im Sinne von Atresien, Shuntflüssen, Stenosen oder Insuffizienzen der Klappen vor, so kann dies zu einer starken Volumen- bzw. Druckbelastung des jeweiligen Ventrikels oder Vorhofs führen. Während ein erwachsenes Herz in den Anfangsphasen der pathophysiologischen Entwicklung den Auswurf und das HZV durch Erhöhung des SV aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus und sympathisch gesteigerte Ino- , Chrono-und Dromotropie auf gleicher Höhe halten kann, so kann das unreife Herz im wesentlichen nur auf eine Steigerung der HF zurückgreifen. Wird die HF allerdings zu hoch, so wird die diastolische Füllungszeit zu kurz und die mechanische Effizienz des Ventrikels nimmt ab, sodass die Auswurfsleistung des Ventrikels den Anforderung nicht mehr nachkommen kann. Das Zusammenspiel von HF und SV, welches die Herzaktion charakterisiert, kann sehr gut mit der Messung des HZV gespiegelt werden.

### **3.3. Methoden zur Herzzeitvolumenmessung**

#### **3.3.1. Geschichte der Entwicklung diagnostischer Methoden**

Während des letzten Jahrhunderts wurden zahlreiche Versuche in der Entwicklung von Methoden unternommen, um das HZV valide, zuverlässig und möglichst patientenscho-nend zu messen.

Erste, mitunter sehr invasive und risikoreiche Verfahren wurden schon vor etwa 150 Jahren erprobt.

Carl Ludwig erfand 1868 die sogenannte Stromuhr, die aus zwei blutgefüllten, vertikalen Kammern und einem Verbindungsrohr bestand, in dem sich Öl befand. Die Kammern waren an den Körperkreislauf angebunden. Das einfließende Blut in der linken Kammer drückte das Öl in Richtung der anderen Kammer. Die Verschiebung des Öles wurde mit einer Stoppuhr gemessen und erlaubte einen Rückschluss auf die Flussrate.

Potter entwickelte das Turbinometer, welches 1952 von Sarnow erstmals klinisch eingesetzt wurde. Dabei erfolgt die Flussmessung anhand einer kleinen Turbine innerhalb des Gefäßes, wobei jedoch genügend hohe Drücke vorausgesetzt sein müssen um eine valide HZV- Messung zu gewährleisten.

Unabhängig voneinander entwickelten Kolin 1936 und Wetterer 1937 den elektromagnetischen Flussmesser, der in Form einer Spule um das Gefäß gelegt wurde und den Blutfluss zur Entstehung eines diagnostisch verwertbaren Induktionsstrom innerhalb seines Magnetfelds nutzte. Diese Methode setzt allerdings die Eichung auf den Nullfluss im Gefäß voraus, welche bis heute nicht durch eine einfache technische Lösung erreicht wurde <sup>77</sup>.

1929-31 offenbarte Forssmann in Selbstversuchen die klinische Anwendbarkeit der Herzkatheterisierung. 1941 folgte die erste Anwendung dieser neuen Methode zur Messung des Pulmonalarteriendruckes durch Cournard und Ranges und wenige Jahre später begann der Einsatz des Verfahrens in der Diagnostik angeborener Herzfehler. Mithilfe dieser technischen Lösung konnte das Fick' sche Prinzip für die Messung des HZV zugänglich gemacht werden, nachdem Fick schon 1870 den Zusammenhang zwischen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) und dem Sauerstoffsättigungsgrad des Blutes aufgezeigt hatte. Er wies nach, dass im gesunden Organismus der vom Gewebe verbrauchte Sauerstoff gleich der Sauerstoffentnahme aus dem Kreislauf ist und sich diese Tatsache in einer Differenz der Sauerstoffsättigung zwischen arteriellem und venösem Kreislaufschenkel darstellt. Um die VO<sub>2</sub> pro Zeiteinheit zu berechnen, gilt es die Sauerstoffdifferenz mit dem HZV zu multiplizieren. Formt man die Gleichung nach dem HZV um, so ergibt sich:

$$\text{HZV} = \text{VO}_2 / \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$$

CaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffgehalt in ml/l  $[(1,36 \cdot \text{Hb [g/l]} \cdot \text{SaO}) + (\text{PaO [mmHg]} \cdot 0,003)]$

CvO<sub>2</sub>: venöser Sauerstoffgehalt in ml/l  $[(1,36 \cdot \text{Hb [g/l]} \cdot \text{SvO}) + (\text{PvO [mmHg]} \cdot 0,003)]$

Die valide Anwendung der Formel setzt einen stabilen Kreislauf und eine konstante Diffusion der Atemgase zwischen dem Blut und den Alveolen voraus, weshalb das Fick'sche Prinzip bei schwer kranken Patienten und Einschränkungen der Lungenfunktion begrenzt aussagefähig ist. Neben der Beibehaltung stabiler hämodynamischer und respiratorischer Bedingungen tragen weitere Aspekte wie Fehler bei der Probenentnahme und -verwertung und die Problematik valider Messung von VO<sub>2</sub> zur Schwierigkeit der Anwendung dieses Prinzips bei. Um die klinische Ermittlung der VO<sub>2</sub> leichter zu gestalten, führten Lafarge et al und Krovetz-Goldbloom Schätzformeln ein, die weiter unten aufgeführt werden. Ihre klinische Anwendung ist weit verbreitet und akzeptiert, aber im wissenschaftlichen Bereich stimmen sie mit Referenzverfahren wie der VO<sub>2</sub>- Messung z.B. durch das Deltatrac- II- Gerät nicht hinreichend überein <sup>78</sup>. Die Bedeutung dieser Tatsache ist Gegenstand der Diskussion in dieser Studie.

Die gemischt- venöse Sättigung kann durch einen Pulmonalkatheter erhoben werden, die arterielle Sättigung wird über einen von der Arteria femoralis eingebrachten Katheter gemessen. Entsprechend der besonderen Kreislaufverhältnisse bei Kindern mit operiertem UVH sind die Zugangswege anders zu wählen. Die entsprechende Beschreibung befindet sich im Unterkapitel "Herzkatheter und Fick-Methode".

### **3.3.2. Indikatorverdünnungs- und Thermodilutionsmethode**

Weitere Methoden zur Messung des HZV stellen die Indikatorverdünnungs- sowie die Thermodilutionsmethode dar.

Bei der Indikatorverdünnungsmethode werden körperverträgliche Farbstoffe wie Methylenblau oder Indocyaningrün über einen zentralvenösen Zugang injiziert und über einen arteriellen Zugang oder ohrdensiometrisch in ihrer Konzentration kontinuierlich gemessen. Die Fläche unter dem Konzentrationsverlauf entlang der Zeit wird integriert und lässt die Berechnung des HZV zu. Das abgeleitete Blut wird dem Patienten im Falle einer arteriellen Punktion wieder zugeführt. Durch die Rezirkulation noch nicht abgebaut-

ten Farbstoffs kommt es zur Anreicherung, die mit zunehmender Dauer der Untersuchung die Hintergrundkonzentration erhöht und die Messgenauigkeit beschränkt. Folglich ist die wiederholte Anwendbarkeit während einer Sitzung limitiert.

Die Thermodilutionsmethode basiert auf dem gleichen Prinzip, nur verwendet sie anstatt eines Farbstoffs Hitze- oder Kälteimpulse innerhalb des Blutflusses. Bei Patienten mit normaler Herzmorphologie wird der sogenannte Swan- Ganz- Katheter über den rechten Ventrikel und die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterien vorgeschoben, wobei ein Ballon als Verankerung den Vorschub ermöglicht. Der Katheter ist so aufgebaut, dass an einem Punkt in einiger Entfernung von der Spitze der Temperaturimpuls gegeben wird und eine Thermosonde an der Spitze die Temperaturveränderung registriert. Es wird die Geschwindigkeit der Temperaturnormalisierung des Blutes erfasst und daraus das HZV ermittelt. Neben der Verwendung von Kälte- oder Wärmelösung ist auch eine Sonde mit Heizspirale einsetzbar, die insbesondere bei Kindern nicht zu einer Volumenüberlastung bei mehreren Injektionen führt. Die wiederholte Injektion ist wegen der Berechnung eines Mittelwertes nötig. Die Thermodilutionsmethode hat das Indikatorverdünnungsverfahren weitestgehend ersetzt und wird vielfach bei Erwachsenen verwendet. Der Einsatz bei Kindern, v.a. mit längerer Liegedauer des Katheters, ist mit größeren Risiken und im Falle von angeborenen Herzfehlern häufig auch mit technischen Schwierigkeiten verbunden, da die Katheter für die kleinen anatomischen Verhältnisse zu gross sein können und abnormale Morphologien vorliegen. In der klinischen Praxis wird der hämodynamische Status deshalb zumeist anhand des zentralen Venendruckes, der gemischt-venösen Sättigung u.a. abgeschätzt <sup>79</sup>. In der Forschung ist die Thermodilutionsmethode neben dem Fick- Prinzip als Goldstandard anerkannt. In der klinischen Praxis hängt die Genauigkeit der Messung von der Expertise und Erfahrung des Untersuchers ab <sup>80</sup>. Eine systematisch zu hohe Messung des HZV wurde bei Patienten mit tatsächlich niedrigerem HZV nachgewiesen <sup>81</sup>. Wie weiter unten erläutert ist der Einsatz des Katheters mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität behaftet. Pscheidl et al führten eine Vergleichsstudie beider Methoden bei 11 Hunden und 5 herzoperierten Kindern durch. Das wurde differenzierter untersucht, indem einerseits zentralvenöse und andererseits pulmonalarterielle Sauerstoffmessungen verglichen wurden. Beide Methoden zeigten eine sehr gute Übereinstimmung in den Tierversuchen, bei den Kindern war sie ausreichend, wobei auch die unterschiedlichen Sauerstoffmesspunkte mit Ausnah-

men vergleichbare Ergebnisse lieferten und gut korrelierten. Sie folgerten, dass die Fick- Methode ein nützliches Verfahren sei, das durch geringere Invasivität und die zusätzliche Möglichkeit der Berechnung des Energieverbrauchs besteche. Die geringe Probandenzahl ist zu berücksichtigen <sup>82</sup>.

Eine neuere Technik stellt die transpulmonale Thermodilution (TPTD) dar, bei der eine Kältelösung in eine zentrale Vene verabreicht wird und der Temperaturverlauf über eine Sonde in einer zentralen Arterie gemessen wird. Ein weiteres neuartiges Verfahren ist die Puls- Kontur- Analyse (PKA), das die Korrelation zwischen Schlagvolumen und der Fläche unter der Wellenform einer Zentralarterie für die Berechnung des HZV ausnützt. Dabei wird eine Drucksonde üblicherweise in die Femoralarterie eingeführt. Um die Korrelation patientengerecht zu ermitteln, wurden die TPTD und die PKA in einem integrierten Verfahren kombiniert: das PiCCO- System von Pulsion Medical Systems, München. Die TPTD wird initial und nach Bedarf im Verlauf für die Kalibrierung der Korrelation verwendet, die PKA dient als dauerhaftes Messgerät. Studien an Erwachsenen zeigten zufriedenstellende Ergebnisse. Fakler et al evaluierten als erste das PiCCO-Gerät bei 24 postoperativen Kindern mit einem mittleren Alter von 4,5 Jahren und angeborenen Herzfehlern innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation. Dabei verglichen sie die TPTD als Referenz mit der PKA. Sie verwendeten den kardialen Index (HZV indiziert nach Körperoberfläche) als Vergleichsparameter, um Vergleiche innerhalb der unterschiedlich alten Kinder des Studienkollektivs und mit anderen Studien anstellen zu können. Sie fanden eine ausreichende Übereinstimmung beider Methoden und empfehlen daher den Einsatz des PiCCO-Systems für die klinische Überwachung von Kindern insbesondere mit angeborenen Herzfehlern <sup>83</sup>. Mahajan et al verglichen die TPTD und PiCCO in 16 Patienten mit einem mittleren Alter von 7 Jahren (1- 36 Jahre), die sich einer Operation wegen angeborenem Herzfehler unterziehen mussten. Sie massen eine grosse Streubreite der Werte des kardialen Index selbst nach Korrektur angeborener Herzfehler wie z.B. intrakardialer Shunts und zweifelten an der Anwendbarkeit der PiCCO-Methode im klinischen Betrieb. Bis dato existiert keine Studie mit grösserer pädiatrischer Patientenzahl, die eine statistisch signifikantere Aussage zur Validität und Zuverlässigkeit des PiCCO-Systems bei Neugeborenen und Kindern zulässt.

### **3.3.3. Der Herzkatheter im Vergleich mit der Echokardiographie**

Der Herzkatheter ist im Gegensatz zu den nicht-invasiven Methoden mit erheblich mehr Risiken und Komplikationen verbunden. Dies gilt insbesondere bei pädiatrischen Patienten, für die ein geringes Untersuchungsalter bis zu 2 Jahren, Interventionen, eingeschränkte Ventrikelfunktion und geringes Körpergewicht unabhängige Risikofaktoren darstellen<sup>84</sup>. Vitiello et al berichteten von kurzfristigen Komplikationen wie Tod, Herzstillstand, Arrhythmien, Thrombosen, Gefäßkomplikationen und -perforationen in 9% der untersuchten Fälle<sup>85</sup>. Brown et al stellten fest, dass unter den katherisierten Patienten 17% eine Nachbetreuung auf der Intensivstationen benötigten, 24% eine Bluttransfusion erhielten und weitere Komplikationen wie Azidose, Arrhythmien, Intubationen und Reanimationen auftraten. Langzeitfolgen äussern sich v.a. nach Einsatz von radioaktiven Substanzen als maligne Prozesse, wobei Patienten mit UVH ein höheres Risiko tragen. Brown et al identifizierten mehrere Befunde wie die AV- Klappenregurgitation, die allein durch die Bildgebung der Echokardiographie zuverlässig und valide erfasst werden konnten und keinen Katheter als zusätzliche Diagnostik brauchten. Dabei war es möglich, Interventionsindikationen für den Katheter mit dem Echo zuverlässig nachzuweisen und nur in wenigen Fällen ergab sich eine Auffälligkeit, die erst im Katheter, nicht aber zuvor im Echo gefunden wurde. Eine Subgruppe von Patienten mit HLHS ergab ähnliche Ergebnisse und unterstreicht somit, dass die diagnostische Bedeutung des Herzkatheters zunehmend durch Aufkommen anderer Methoden in Frage gestellt werden kann. Ro et al übertrugen diese Fragestellung auf Patienten mit UVH vor der Fontan- Operation. Sie gaben acht Kriterien vor, darunter sechs echokardiographisch erhobene, mithilfe derer die Indikationsstellung zum Herzkatheter erleichtert werden soll. Sie untersuchten retrospektiv den prädiktiven Wert dieser Kriterien indem sie 99 Patienten in eine Gruppe ohne indizierte Herzkatheterisierung und eine Gruppe mit Indikation zur Katheteruntersuchung aufteilten. Insgesamt war eine zufriedenstellende Aufteilung anhand der Kriterien möglich, aber der positiv prädiktive Wert war eher gering. Bei der Mehrheit der Patienten mit zugewiesener Katheterisierung war diese unnötig, was v.a. durch eine unzureichende Darstellung des Pulmonalarteriensystems durch die Echokardiographie bedingt sein könnte. Sie verwiesen darauf, dass die MRT- Bildgebung hierbei wertvolle Informationen liefern könnte. Tatsächlich stellte Fogel die besondere Eignung des MRT für die kardiale Bildgebung heraus. Ro et al schlossen aus ihren



Ergebnissen, dass der Einsatz des Katheters vor der Fontan- Operation bei einer grossen Zahl von Patienten vermieden werden könne, sie empfahlen aber eine prospektive Studie zur sicheren Klärung dieser Problemstellung <sup>86</sup>. Diese Entwicklung greift bereits auf Berichte von Freed et al 1984 zurück, wonach der Herzkatheter für die Diagnostik von Vorhofseptumdefekten überflüssig sei und wurde seither durch weitere Beiträge ergänzt <sup>87,88,89</sup>. Fogel et al empfahlen im Einklang mit Brown et al, den Einsatz des Katheters zu vermeiden, wenn die Bildgebung und funktionelle Untersuchung durch Echokardiographie und MRT ausreichend ist. Bleiben unklare Befunde in der hämodynamischen und bildgebenden Diagnostik oder werden Befunde wie die Aortenbogen- und Pulmonalvenenobstruktion als auch aortopulmonale bzw. venovenöse Kollateralen festgestellt, so ist die Nachuntersuchung und ggf. Intervention mit dem Katheter indiziert.

#### **3.3.4. Die Bioimpedanzmessung**

Ein nicht-invasives Verfahren zur Messung des HZV und weiterer kardialer Parameter ist die Bioimpedanzmessung (BIM), die seit den 1940er Jahren erforscht wird. Dabei wird ein Wechselstrom niedriger Amplitude und hoher Frequenz über Elektroden an Hals und Sternum angelegt. Der Strom sucht den Weg des geringsten Widerstandes, was im Brustbereich das Blut in der Aorta ist. Das Gerät misst den Grundwiderstand welcher diesem Strom entgegenwirkt. Durch den pulsatile Blutfluss kommt es zu Änderungen der Impedanz, die gegen die Grundimpedanz aufgetragen werden kann und eine Berechnung des HZV erlaubt. Neben den kardialen Impedanzänderungen besteht auch der Einfluss der Atembewegung. Um allein die pulsatile Flüsse abzuleiten, werden die respiratorischen Einflüsse herausgefiltert. Intrathorakale Ödeme, intrakardiale Shunts und eine ungenau definierte Thoraxlänge beeinträchtigen die Genauigkeit dieser Methode. Introna et al wendeten 1988 bei Kindern im Alter von 10 Monaten bis 8 Jahre das NCCOM-3-Gerät zur Messung der Bioimpedanz an und verglichen es mit der Thermodilution. Sie erzielten ein gutes Ergebnis und empfahlen die thorakale BIM als geeignetes Mittel zur nicht- invasiven HZV-Messung. Sie berichteten von starken Messabweichungen durch mangelhafte Bestimmung der Thoraxlänge, die als Konstante für die Berechnungen benötigt wird. In ihrer Studie war die alleinige Längenmessung des Thorax ungenügend und nur die Annäherung des Wertes der Konstante durch Rückschlüsse aus der Thermodilutionsmessung ermöglichte die passende Festlegung <sup>90</sup>. Es ist bei

dem Vergleich von Studien zu beachten, dass eine Abhängigkeit der Messergebnisse vom jeweiligen Gerät nachgewiesen wurde <sup>91</sup>. Es gibt mehrere Studien, die von einer zuverlässigen und validen Messung des HZV bei gesunden Kindern unter Belastung berichten <sup>92,93,94</sup>. Studien zur Evaluation der BIM bei Kindern mit UVH existieren bis dato nicht. Pianosi et al wies eine valide Messung des HZV durch das ICG-M501-Gerätes im Vergleich mit einer echokardiographischen Referenz bei Kindern mit Transposition der grossen Arterien und Fallot'scher Tetralogie nach <sup>95</sup>.

### **3.4. Sonographie**

#### **3.4.1. Grundlagen**

Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das Schallwellen ins Gewebe aussendet und anhand der reflektierten Schallwellen eine Abbildung erzeugt. Unter Ultraschall versteht man Schallwellen, deren Frequenzen oberhalb des menschlichen Hörvermögens von 20000 Hz liegen. Für medizinische Zwecke werden i.d.R. Frequenzen von 1-15 MHz verwendet. Neben der reinen Bilddarstellung kann simultan oder getrennt die Doppler-Technologie angewendet werden, die zur Bestimmung hämodynamischer Parameter herangezogen wird. Es handelt sich um ein spezielles Ultraschallverfahren, dass mithilfe des Doppler-Effekts die Strömungsgeschwindigkeit und -richtung des Blutes in Gefässen darstellen kann.

Schallwellen sind mechanische Schwingungen, die sich in Form einer longitudinalen Welle in Materie ausbreiten. Die Schwingung ist dabei an die Materie gebunden. Der Transport der Energie erfolgt nur in Richtung der longitudinalen Welle, die Materieteilchen schwingen in der Achse der Welle um ihre Position, die im Mittel der Zeit gleich bleibt. Das Verhalten der Schallwellen ist durch die Wellenlänge, die Frequenz  $f$  und die Amplitude  $A$  charakterisiert. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ( $\lambda \cdot f$ ) ist abhängig von der Dichte und Kompressibilität der Materie. In Luft ist sie am niedrigsten (330m/s), im Weichteilgewebe (Wasser, Fett, Muskulatur, Organgewebe) beträgt sie etwa 1500m/s und im Knochen ist sie am höchsten (3300m/s).

Die Schallwellen werden je nach Gewebe unterschiedlich stark abgeschwächt. Der Schwächung liegen die Prinzipien der Streuung, Absorption, Reflexion, Divergenz und Brechung zugrunde. Sie bilden die Voraussetzung für die Bildgebung.

Unter Absorption versteht man Energieverlust der Welle durch Reibung am Gewebe.

Dieser Verlust nimmt exponentiell zu. Hochfrequente Wellen werden stärker gedämpft weshalb ihre Eindringtiefe geringer ist als jene von niederfrequenten Wellen. Dies ist bei der Auswahl der Schallköpfe zu berücksichtigen, die i.d.R. 7,5, 5 und 3,5 MHz aufweisen. Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das Schallwellen ins Gewebe aussendet und anhand der reflektierten Schallwellen eine Abbildung erzeugt. Unter Ultraschall versteht man Schallwellen, deren Frequenzen oberhalb des menschlichen Hörvermögens von 20000 Hz liegen. Für medizinische Zwecke werden i.d.R. Frequenzen von 1- 15 MHz verwendet. Neben der reinen Bilddarstellung kann simultan oder getrennt die Doppler-Technologie angewendet werden, die zur Bestimmung hämodynamischer Parameter herangezogen wird.

Unter Absorption versteht man Energieverlust der Welle durch Reibung am Gewebe. Dieser Verlust nimmt exponentiell zu. Hochfrequente Wellen werden stärker gedämpft weshalb ihre Eindringtiefe geringer ist als jene von niederfrequenten Wellen. Dies ist bei der Auswahl der Schallköpfe zu berücksichtigen, die i.d.R. 7,5, 5 und 3,5 MHz aufweisen. Hochfrequente Wellen bieten eine höhere Ortsauflösung. Deshalb werden sie v.a. bei oberflächlicheren Strukturen eingesetzt. Es gilt stets, einen Kompromiss zwischen ausreichender Eindringtiefe und Auflösungsvermögen zu finden.

Die Reflexion und Brechung beschreiben das Phänomen, dass Schallwellen am Übergang zwischen zwei Geweben unterschiedlicher akustischer Eigenschaften zurückgeworfen werden oder ihre Richtung ändern (Brechung). Das Ausmass hängt dabei vom Grad des Unterschieds der Schallleitungsfähigkeit ab. Man spricht hierbei von akustischer Impedanz. Da die Schallwellen dieses Hindernis nur abgeschwächt oder überhaupt nicht überwinden können, entsteht auf der Abbildung ein sogenannter dorsaler Schallschatten.

Die Streuung kommt durch Auftreffen der Schallwellen auf Strukturen zustande, die kleiner als ihre Wellenlänge sind. Der Ultraschallstrahl wird dadurch in seiner Richtung abgelenkt. Dieses Phänomen wird z.B. durch fettreiches Gewebe verursacht. Es entsteht ein diffuses Bild. Die Streuung ist ein wesentliches Phänomen im Bereich der Doppler- Echokardiographie, da die Erythrozyten als Reflexionsflächen im angeloteten Blutstrom einen Durchmesser von etwa 7,5µm haben, die Wellenlänge des Schallstrahls aber bei etwa 500µm liegt. Es kommt zur Streuung im Sinne einer Streuscheibe, d.h. die Schallwellen werden in unterschiedliche Richtungen abgelenkt und nur ein

Bruchteil der Schallenergie kommt zurück zum Schallkopf. Folglich ist eine künstliche Signalverstärkung notwendig.

Die Bilderstellung macht sich insbesondere die Absorption und Reflexion zunutze. Die Absorption, die zu einer Amplitudenabschwächung führt, gibt Aufschluss über das durchstrahlte Gewebe. Die Reflexion bedingt ein Echo der Schallwellen. Die Lauf- bzw. Rücklaufzeit ermöglicht die Darstellung der Tiefe der reflektierenden Struktur, während der Grad der Reflexion eine Aussage über die Qualität des Gewebes zulässt.

Technisch wird das sonographische Prinzip durch piezoelektrische Kristalle verwirklicht, die durch Wechsellspannung periodisch verformt werden und mechanische Wellen generieren. Umgekehrt verformen auftreffende Schallwellen den Piezokristall, der dadurch messbare Spannung für die Bildauswertung erzeugt. Nach dem Puls- Echo- Prinzip sendet der Kristall für 0,3- 0,6µs Schallwellen aus und wechselt dann in den Empfängermodus <sup>96</sup>.

### **3.4.2. Modi der Darstellung**

Für die Darstellung von Bilddaten können mehrere Modi ausgewählt werden. Die einfachste Darstellung ist der sogenannte A- Modus wie Amplitudenmodus, bei dem die gemessenen Amplituden auf einer Zeitachse aufgetragen werden. Der Ort auf der Zeitachse macht eine Aussage über die Entfernung des reflektierenden Gewebes vom Schallkopf. Heutzutage wird dieser Modus nur bei bestimmten Indikationen wie einer intracerebralen Mittellinienverlagerung verwendet.

Der B-Mode oder "brightness- mode" ordnet einer Amplitude einen Grauwert zu, wobei höhere Amplituden weisser erscheinen. Dadurch kann ein Helligkeitsschnittbild erstellt werden, welches insbesondere zur Wiedergabe der Morphologie in Echtzeit geeignet ist und in der heutigen Zeit am häufigsten Anwendung findet.

Der M- Mode wie "motion-mode" setzt die Amplitudeninformation auch in Grauwerte um, jedoch wird ein fester Ort beschallt und die Änderung der Amplituden über die Zeit dargestellt. Dieses Verfahren findet v.a. in der echokardiographischen Praxis Verwendung, z.B. bei der Beobachtung der Ventrikel- oder Klappenfunktion.

Die Dopplerkurve setzt Amplitudendaten der Reflexionssignale unterschiedlicher Geschwindigkeit in Grauwerte um, wobei diese Werte in ein Geschwindigkeits- Zeit- Diagramm eingetragen werden. Dieses Diagramm ist dynamisch und zeigt die an- und ab-

steigenden Geschwindigkeitskurven gemäss der systolischen Funktion in Echtzeit an. Die Verteilung und Helligkeit der Grauwerte in der Kurve lässt eine Aussage über das Flussverhalten zu. Ist z.B. die Fläche unterhalb des Kurvenkamms in weiten Teilen ausgefüllt, so weist dies auf Turbulenzen mit einer Vielzahl von unterschiedlich hohen Geschwindigkeiten hin. Konzentrieren sich die Grauwerte im Gegenteil in der Kammregion der Kurve, so ist daraus ein eher homogener Fluss mit ähnlich starken Geschwindigkeiten der einzelnen Schichten abzuleiten.

In der Duplexsonographie wird der B-Modus mit Dopplerinformation kombiniert. In einem voreingestellten Messvolumen, das auf dem Bildschirm in einem vom Untersucher gewünschten Bereich des Schnittbilds platziert wird, wird die Strömungsrichtung und -verhalten mit Geschwindigkeitsanzeige farblich angezeigt. Dadurch kann das Verhalten der Flüsse wie z.B. Verwirbelungen infolge morphologischer Gegebenheiten der Gefässe und Herzhöhlen sehr übersichtlich nachvollzogen werden.

### **3.4.3. Der Doppler-Effekt**

1842 beschrieb Christian Doppler (1803-1853) in seiner Abhandlung "Über das farbige Licht der Doppelsterne" zum ersten Mal den Doppler-Effekt, wonach sich die wahrgenommene Frequenz eines Schalles bzw. Lichts verändert, wenn sich die Quelle und der Beobachter relativ zueinander bewegen. Geht man davon aus, dass sich der Beobachter statisch verhält und sich die Schallquelle mit konstanter Geschwindigkeit in eine Richtung bewegt, so sind die Wellenlängen auf der einen Seite länger und auf der anderen Seite kürzer. Kennt man die Ursprungsfrequenz und die Geschwindigkeit der Schallquelle so kann daraus der Frequenzunterschied bzw. der sogenannte Doppler-Shift errechnet werden. In der Doppler-Echokardiographie werden die Erythrozyten als sekundäre Schallquellen betrachtet, die die vom Schallkopf ausgehenden Schallwellen reflektieren aber gemäss ihrer gerichteten Geschwindigkeit im Blutstrom einen Doppler-Shift bedingen.

Der Doppler-Shift ist ein Absolutwert, der keine Angabe über die Richtung des Blutflusses ermöglicht. Durch parallele Analyse des reflektierten Strahls im Quadratur-Phase-Detector des Gerätes kann eine Aussage getroffen werden. Kann hier keine eindeutige Unterscheidung getroffen werden, können Artefakte als Spiegelbilder der eigentlichen Flussrichtung angezeigt werden. Da der Doppler-Shift bei Messungen der Ge-

schwindigkeiten im Herz oder den grossen Gefässen i.d.R. ein Frequenzspektrum im hörbaren Bereich darstellt, kann das Strömungsverhalten akustisch vom Gerät aus wiedergegeben werden.

Der Absolutwert des Doppler- Shifts hängt von der Frequenz des Senders ab. Umso höher die Sendefrequenz und die Blutflussgeschwindigkeit, desto grösser der Shift. Deshalb werden hochfrequente Schallköpfe bei niedrigeren Flussgeschwindigkeiten eingesetzt, werden niederfrequente Sender bei hohen Flussgeschwindigkeiten besser zu verwertende Shift-Werte erzielen. Dieser Umstand muss bei der Tiefe des abzuleitenden Blutflusses im Körper berücksichtigt werden. Tiefe, langsame Flüsse werden aufgrund der raschen Abschwächung eines hochfrequenten Sendestrahls schlechter gemessen. Ebenso gilt dies für niederfrequente Schallstrahlen bei oberflächlichen, schnellen Flüssen.

Weiterhin hängt der Absolutwert des Doppler-Shifts vom Winkel des Sendestrahls und dem Hauptvektor des Blutstroms ab. Umso grösser der Winkel, desto geringer der Doppler- Shift und die angezeigte Flussgeschwindigkeit. Während ein Winkelfehler von  $10^\circ$  eine Abweichung von etwa 1,5% auf das Messergebnis hat, so liegt dieser Fehler bei einem Winkel von  $45-55^\circ$  schon bei 20%. Der Untersucher kann den Winkelfehler minimieren, indem er durch Veränderung der Schallkopfposition die höchste ableitbare Flussgeschwindigkeit sucht. Ein Winkel  $<30^\circ$  sollte angestrebt werden.

Die Blutsäule besteht aus Erythrozyten, die sich aufgrund anatomischer und mechanischer Rahmenbedingungen unterschiedlich schnell sowie in verschiedenen Richtungen bewegen. Verwirbelungen treten rein physiologisch z.B. bei Einstrom des schnellen Auswurfstroms aus dem Herzen in den langsameren Blutstrom der grossen Arterien auf. Sie werden aber auch durch normale bzw. pathologische Strukturen und Oberflächenbeschaffenheiten der Gefässwände und des Klappenapparates hervorgerufen. Die Reibungskräfte nehmen von der Mitte der Blutsäule im Gefäss zur Wand des Gefässes hin zu, wodurch die Blutkörperchen zum Rand hin im Sinne einer parabolischen Form zunehmend langsamer fliessen. Folglich misst das Gerät eine Vielzahl von Frequenzen und Amplituden, die in einem Spektrum dargestellt werden können. Mittels Spektralanalyse können die einzelnen Frequenzen und Amplituden herausgestellt und auf dem Bildschirm entlang einer Zeitachse als Flusskurve dargestellt werden. Sie ermöglichen dem

Untersucher neben der Geschwindigkeitsangabe eine Bewertung der Strömungseigenschaften. Entstehen z.B. im Falle einer Aortenklappenstenose starke Turbulenzen, so wird die Fläche unterhalb der Flusskurve mit intensiven Signalen ausgefüllt sein, während sich bei einer gesunden Klappe die Frequenzen am Kamm der Flusskurve konzentrieren. Mithilfe von Filtern können Störquellen wie Hintergrundrauschen und Wandbewegungen der Gefässe und Klappen beseitigt werden. Durch eine allgemeine Signalverstärkung ("gain") können die Signale kollektiv verstärkt werden.

#### **3.4.4. Der continuous-wave-Doppler und pulsed-wave-Doppler**

Der continuous-wave-Doppler (CW-Doppler) sendet über einen Sendekristall kontinuierlich Schallwellen aus, deren Reflexionen durch einen zweiten, möglichst parallel angebrachten Empfängerkristall registriert werden. Bei diesem Verfahren ist keine Orts- bzw. Tiefenfestlegung möglich. Alle Reflexionsereignisse entlang des Sendestrahls werden registriert, weshalb diese simultan dargestellt werden. Vor dem Hintergrund der Schallabschwächung werden Flussereignisse, die nahe am Schallkopf reflektiert werden, mit einer höheren Signalintensität dargestellt. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Messung sehr hoher Flussgeschwindigkeiten, die nur durch die fehlende Ortsfestlegung und Messgenauigkeit der Spektralanalyse eingeschränkt ist.

Im Gegensatz dazu ist der pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) ein Verfahren, um Flussgeschwindigkeiten mit Richtungsangabe an einem festgelegten Ort im Körper abzuleiten. Es arbeitet mit nur einem piezoelektrischen Kristall, der als Sender und Empfänger fungiert. Er sendet ein kurzes Schallsignal, schaltet auf Empfang und registriert das reflektierte Signal. Anhand der Laufzeit kann eine Orts- bzw. Tiefenzuordnung erfolgen. Die Geschwindigkeit des bewegten Objektes an diesem Ort kann mithilfe des Doppler-Shifts und der Doppler-Formel errechnet werden. Neue Impulse können erst wieder gesendet werden, wenn die vorangegangenen Impulse vollständig zurückgekehrt sind. Die Rate dieses Sendemodus hängt von der Laufzeit bzw. der eingestellten Zieltiefe ab. Entsprechend ergibt sich eine Pulsrepetitionsfrequenz (PRF), die bei gleichbleibender Schallgeschwindigkeit umso höher ist, desto geringer die Zieltiefe. Gemäss des Nyquist-Theorems hängt die maximal messbare Flussgeschwindigkeit von der Höhe der PRF ab, will man zusätzlich noch eine zutreffende Aussage über die Fliessrichtung erhalten. Umso niedriger die PFR, desto geringer die eindeutig messbare

maximale Flussgeschwindigkeit. Je niedriger jedoch die Schallfrequenz des Schallkopfes ist, desto höhere Flussgeschwindigkeiten können bei gleicher Zieltiefe abgeleitet werden. Wird die Flussgeschwindigkeit zu hoch oder die PRF zu niedrig, so kann laut dem Nyquist- Theorem keine genaue Zuordnung der Fliessrichtung mehr getroffen werden. Es ist nicht klar, ob sich der Blutstrom vom Schallkopf weg oder zu ihm hin bewegt. Dieser Effekt ist als "Aliasing" bekannt. Auf dem Bildschirm erscheinen die übermässigen Geschwindigkeiten nun auf der entgegengesetzten Seite des Geschwindigkeits- Zeit- Diagramms. Da i.d.R. davon ausgegangen werden kann, dass es sich hierbei um ein Artefakt und keine tatsächlich Strömungsumkehr handelt, wird das überässige Geschwindigkeitsprofil auf das Profil unterhalb der Nyquist- Grenze aufgepflanzt. Die PRF lässt sich soweit erhöhen, bis praktisch ein CW-Dopplermodus daraus entstanden ist. Dadurch wird die Messung höherer Geschwindigkeiten möglich. Dabei geht aber bekanntermassen die Ortsfestlegung verloren, da die Erhöhung der PRF bedeutet, dass ein neuer Impuls schon vor Zurückkehren des vorherigen Impulses ausgesendet wird. Damit ist nicht mehr klar festzulegen, ob die zurückkehrenden Signale vom länger laufenden ersten Impuls oder von dem kürzer laufenden zweiten Impuls, der vorzeitig reflektiert wurde, stammen.

### **3.5. Grundlagen der HZV-Messung mit Ultraschall**

Mithilfe eines Doppler- Ultraschallgeräts können die Herzfrequenz (HF) und das Schlagvolumen abgeleitet werden. Das Schlagvolumen ist das Produkt aus "velocity- time- integral" (VTI) und der Querschnittsfläche A auf der Höhe der Klappe. Das HZV errechnet sich danach wie folgt:

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF} \text{ bzw. } \text{HZV} = \text{VTI} \times \text{A} \times \text{HF, da } \text{SV} = \text{VTI} \times \text{A}$$

Die Querschnittsfläche A kann echokardiographisch oder mithilfe anderer bildgebender Verfahren sowie durch Schätzformeln ermittelt werden. Es ist zu beachten, dass sich die Strukturen des Klappenapparates bzw. die nachfolgenden Gefässwände naturgemäss durch den Druck des pulsatilen Stromes mitbewegen. Streng genommen müsste die Bewegungen und somit Änderung der Querschnittsfläche über einen definierten Zeitraum erfasst und gemittelt werden. In der Praxis wird aber in vereinfachter Weise



von einer statischen Situation ausgegangen. Wie im Diskussionsteil dieser Studie beschrieben wird, scheint die minimale physiologische Schwankung auf Höhe des Klap-pen-anulus ohnehin klinisch vernachlässigbar zu sein.

Hält man sich vor Augen, dass der Blutstrom im Gefäss aufgrund der Reibungswirkung eine parabolische Form aufweist und sich während dem Verlauf der Systole die Geschwindigkeitswerte ändern, müsste einerseits ein geeigneter Messstrahl zur Erfassung aller Blutteilchen im Blutstrom eingesetzt werden und nachfolgend eine komplexe Berechnung des Geschwindigkeitsspektrums anhand der Zeitspanne und räumlichen Verteilung erfolgen. I.d.R. werden aber eindimensionale Schallstrahlen eingesetzt, die nur einen bestimmten Bereich des Blutstromes herausgreifen. Es kommt dadurch zur Messung einer repräsentativen Geschwindigkeit, die die Vorstellung eines flachen Strömungsprofils voraussetzt.

Um der Änderung der Geschwindigkeit während der Beschleunigungs- und Entschleunigungsphasen der Systole Rechnung zu tragen, wird das sogenannte “velocity- time- integral” (VTI) gebildet. Die durch Anfangs- und Endpunkt definierte Flusskurve wird in möglichst kleine Zeiteinheiten unterteilt, deren entsprechend gemessenen Geschwindigkeiten integriert werden. Es bleibt ein Wert, der die Dimension einer Strecke hat und deshalb im Englischen auch als “stroke- distance” (SD) bezeichnet wird.

Wird das VTI mit der Querschnittsfläche multipliziert, entsteht ein Volumen, das als Produkt mit der HF das HZV ergibt.

### **3.6. Die technische Ausstattung des USCOM**

Der USCOM verwendet ausschliesslich die CW- Doppler- Technologie. Mit den Abmessungen 31x35x18cm und einem Gewicht von 5,4kg sowie einem fahrbaren Stativ handelt es sich um ein handliches und mobiles Ultraschallgerät mit Bildschirm, Touchscreen und einem Schallkopf von 2,2 MHz. Dieser Schallkopf ist für die einfache und bequeme suprasternale Anlotung der Aorten- und Pulmonalklappe bei Erwachsenen, Kindern und Neu-geborenen speziell geformt. Er ist mit der “Divergent beam”- Technologie ausgestattet, die anstelle eines üblichen, sehr konzentrierten Schallstrahles ein breiteres Schallfeld aufbaut um laut Hersteller eine einfachere und untersucherunabhängigere Messung zu ermöglichen. Das Gerät verfügt über einen zentralen 333MHz- Prozessor, eine 20 Gb Festplatte und eine Akkulaufzeit von 2 Stunden. Der Bildschirm stellt die

Flussdaten in Echtzeit dar und erlaubt durch die Touchscreenfunktion einen direkten Zugriff auf das Menü. Mithilfe der digitalen "Flow- Tracer"- Funktion werden die Flusskurven für die Berechnung des velocity- time- integral (VTI) vom Gerät selbst nachgezogen, eine manuelle Veränderung ist jedoch möglich. Die angezeigten Flusskurven können einzeln, als Gruppen oder allesamt für eine gezielte Datenauswertung ausgewählt werden. Die integrierte "Trend- Mapping"-Funktion stellt den Verlauf gemessener Werte übersichtlich dar, um Veränderungen der Hämodynamik leicht zu erkennen. Ein Schnellstart bei Notfällen, die Schnellspeicherungsfunktion, benutzereigene Voreinstellungen und übersichtliche Datenverwaltung und -übertragung tragen u.a. zur Bedienerfreundlichkeit und Praktikabilität des Gerätes bei.

### **3.7. Studien über das USCOM-Gerät im Kindesalter**

Für diese Studie waren das VTI, die Herzfrequenz (HF) und das HZV von Belang. Um das HZV durch den USCOM zu errechnen, wird zusätzlich die Klappenquerschnittsfläche benötigt, die entweder manuell mithilfe eines 2D- Ultraschallgerätes ermittelt wird oder mittels des integrierten Algorithmus des USCOM errechnet wird. Dieser Algorithmus stützt sich auf die Daten von Nidorf et al, wonach eine lineare Beziehung zwischen Klappeninnendurchmesser (KID) und Körpergröße besteht. Die Anwendbarkeit dieses Algorithmus bei Patienten mit UVH soll in dieser Studie geprüft werden. Die Ergebnisse werden im Diskussionsteil vorgestellt.

Die Verwendung des USCOM bei Neugeborenen und im Kindesalter ist vom Hersteller vorgesehen. Bisher existieren nur wenige Studien, die die Validität, Reliabilität und Praktikabilität bei dieser Patientengruppe geprüft haben. Bei der Mehrzahl handelt es sich um Pilotstudien mit sehr kleinen Patientenzahlen, deren Aussagekräftigkeit stark begrenzt ist. Mit Ausnahme der Studie von Knirsch et al erwies sich der USCOM im Vergleich mit invasiven und nicht-invasiven Referenzmethoden bei pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen als vielversprechendes Verfahren.

Lichtenthal et al untersuchte HZV-Messung bei 10 Kinder im Alter von 3 Monaten bis 15 Jahre mit dem USCOM und verglichen ihn mit der Fick-Methode und einem anderen Ultraschallgerät. Die mittlere Differenz lag bei  $-0.16 \pm 0.52$  l/min und die prozentuale Differenz bei -8,8%. Sie schlussfolgerten, dass der USCOM akkurat in diesem Patientenkollektiv messe <sup>97</sup>.

Thiruchelvam et al verglichen die HZV-Messung des USCOM bei 10 pädiatrischen Patienten (10- 81 Monate) mit angeborener und erworbener Herzkrankheit mit dem MRT. Sie ermittelten einen mittleren Fehler von 12% und erachteten den USCOM unter Vorbehalt der geringen Patientenzahl als empfehlenswert <sup>98</sup>. Loeff et al untersuchten die HZV- Messung des USCOM im Vergleich mit der Fick- Methode bei 17 Patienten im Alter von  $6,6 \pm 5,99$  Jahren nach interventionellem Verschluss von persistierendem Ductus arteriosus, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt sowie nach Herztransplantation. 95% der USCOM- Messungen lagen im Bereich der zweifachen Standardabweichung. Sie folgerten, dass der USCOM ein leicht zu bedienendes und valide messendes System zur HZV-Messung sei <sup>99</sup>.

Im Gegensatz hierzu untersuchten Knirsch et al bei 24 pädiatrischen Patienten mit angeborener Herzerkrankung die Messeigenschaften des USCOM in Gegenüberstellung mit der Thermodilution anhand eines Pulmonalarterienkatheters und errechneten einen mittleren prozentualen Fehler von 36,4%. Hieraus schlossen sie, dass der USCOM nicht zur Erhebung absoluter Messwerte geeignet sei, jedoch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden könne. Sie diskutierten mehrere Faktoren, wonach zum einen die an Gesunden erhobenen Daten von Nidorf et al zur Schätzung der Klappeninnendurchmesser bei Kindern mit angeborenem Herzfehler das errechnete HZV des USCOM verfälschen könnten. Neben technischen Limitationen der Doppler- Technologie zogen die Autoren auch eine relevante Untersucherabhängigkeit als Einflussfaktor in Betracht <sup>100</sup>. Die Anwendung des USCOM im Kindesalter bringt einige Besonderheiten mit sich. Aufgrund des 2,2- Mhz- Schallkopfes und der deutlich verkleinerten anatomischen Proportionen der Neugeborenen und Kleinkinder ist eine sehr gute Schalltiefe möglich. Hingegen setzt die Zartheit der Gefässe sowie eine mangelnde Compliance der Patienten z.B. durch Unruhe und Bewegung ein grösseres Geschick des Untersuchers voraus, um die beste Flussableitung zu erreichen. In den ersten Lebenstagen besteht auch bei gesunden Neugeborenen noch ein extrakardialer Links- Rechts- Shuntfluss über den offenen Ductus arteriosus, der sich i.d.R. schliesst. Dieser extrakardiale Links-Rechts-Shunt führt zu einem veränderten HZV, welches durch das USCOM nicht adäquat erkannt wird. Der Schallstrahl des USCOM ist auf die Aortenklappe bzw. die Aorta ascendens gerichtet, der Ductus arteriosus zweigt aber erst nach dem Aortenbogen ab. Das USCOM erkennt folglich nicht den Volumenverlust für den grossen Kreislauf und misst

stattdessen zusätzlich zum normalen SV des Ventrikels das beigemengte Shuntvolumen. Es resultiert aus der Berechnung des USCOM ein höherer HZV-Wert als das tatsächlich im Körper zirkulierende HZV.

Neben der oben erwähnten fraglichen Anwendbarkeit der Nidorf- Daten auf Patienten mit angeborenem Herzfehler ist zu diskutieren, inwieweit die Schätzung bei Neugeborenen und Kleinkindern zutrifft. Nidorf et al ermittelte seine Schätzformel anhand von 268 Patienten im Alter von 6 Tagen bis 76 Jahren. Darunter waren 196 Kinder, davon 99 Jungen und 97 Mädchen. Sie waren 6 Tage bis 18 Jahre alt, mit einem mittleren Alter von 4,5 Jahren. Ihr Körpergewicht betrug 2,3- 86 kg (Mittelwert 19 kg). Aus seiner Studie geht nicht hervor, wieviele Patienten sich im Altersbereich von wenigen Lebenstagen bis etwa 15 Lebensmonate befanden <sup>101</sup>. In dieser Zeitspanne finden die Stufenoperationen des Norwoodverfahrens in der Mehrzahl der Patienten statt. Wollte man mit dem USCOM in dieser Altersgruppe verlässliche Schätzungen des Klappenanulus berechnen, so müsste die Studie von Nidorf et al hierfür eine ausreichende Patientenzahl verwendet haben. Wie bereits erwähnt, machten Nidorf et al hierzu keine Angaben. Es bleibt in dieser Studie zu klären, inwieweit die Schätzformel für den Klappenanulus bei Neugeborenen und Kleinkindern mit angeborenen sowie operativ verursachten Anomalien der Morphologie auf Herz- Kreislauf- Ebene valide misst.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Patienten**

Unter Einwilligung der Ethikkommission der Ludwig- Maximilians- Universität München und schriftlich bestätigter Erlaubnis der Eltern fanden 18 Kinder mit der Hauptdiagnose eines UVH Eingang in diese Studie.

Das mittlere Alter der 7 Mädchen und 11 Jungen betrug zum Zeitpunkt der Untersuchungen 3,3 (2,04- 7) Jahre, das mittlere Gewicht 13,28 (10- 19,9) kg und die Körpergröße 95,89 (85- 112) cm. Sämtliche Patienten waren bereits vor Ausführung dieser Studie der Norwood- OP Stufe I und II unterzogen worden, die im Zuge der dreistufigen operativen Trennung des kleinen und großen Kreislaufs bei vorliegendem UVH ausgeführt werden. Das Resultat der zweiten operativen Stufe, auch Glenn- Operation/- Anastomose genannt, ist eine bidirektionale cavopulmonale Anastomose zwischen der Vena cava superior und der rechten wie linken Pulmonalarterie. Die Patienten wurden zur Durchführung der dritten operativen Stufe oder sogenannten Fontan- Operation stationär aufgenommen und durchliefen präoperative Voruntersuchungen.

#### **4.1.1. Ein-und Ausschlusskriterien**

Bezüglich dieser Studie ermöglichten die hierbei gewonnenen Daten des Elektrokardiogramms, der Ultraschalluntersuchung und der Herzkatheteruntersuchung neben dem Kriterium einer gelungenen USCOM- Messung die Entscheidung zum Ein- oder Ausschluss der Patienten. Die Einschlusskriterien umfassten die Diagnose eines UVH, Zustand nach Norwood- Operation Stufe II, stationäre Aufnahme mit diagnostischer und fallweise interventioneller HKU im Rahmen der Vorbereitung zur Norwood- Operation Stufe III sowie hämodynamische Stabilität und standardisierte Bedingungen während der HKU und USCOM- Messungen. Als Ausschlusskriterien galten eine fehlende schriftliche Einwilligung der Eltern, das Vorliegen von Arrhythmien, extrakardiale Shunts, eine Stenose der Systemklappe, nicht bzw. schwer durchführbare oder qualitativ unzureichende Messungen mit dem Herzkatheter, USCOM oder konventionellen 2D- Ultraschallgerät. Der intrakardiale Rechts- Links- Shunt über die Verbindung der unteren Hohlvene mit den beiden atrioseptektomierten Vorhöfen kann bei Patienten nach Nor-

wood- Stufe- II nicht als Ausschlusskriterium definiert werden, da er notwendiger Bestandteil dieser vorläufigen Kreislaufkonstellation ist. Hierdurch entsteht aber keine Unvergleichbarkeit beider Messmethoden, da der Shunt sowohl von der Fick- Methode als auch dem USCOM erfasst werden kann.

Im Folgenden werden die aufgetretenen Varianten innerhalb dieses Patientenguts vorgestellt: Das UVH lag bei Geburt der Patienten in Form folgender Hauptdiagnosen vor: HLHS, hypoplastisches Rechtsherzsyndrom (HRHS), double- outlet- right- ventricle (DORV), DILV und Transposition der grossen Arterien (TGA) mit grossem VSD. Die Verteilung ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Im Zuge der Norwood-Operation Stufe I wird bei Vorliegen einer hypoplastischen Aorta ascendens eine sogenannte Neoaorta angelegt. Hierbei wird der Truncus pulmonalis von seiner Mündung in die Pulmonalarterien getrennt und mit dem Aortenbogen verbunden. Bei sämtlichen Patienten, die eine Neoaorta besaßen, fanden sich zum Zeitpunkt der USCOM-Untersuchung keine Stenosen der Systemklappe oder Neoaorta, die zu einer signifikanten Flußbeschleunigung geführt hätten. Eine Patientin des Patientenguts wurde mit einem DORV geboren. Neben dem dominanten rechten Ventrikel existierte auch ein mäßig hypoplastischer linker Ventrikel, der eine eigene Pumpfunktion aufwies und über einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit dem rechten Ventrikel verbunden war. Die Aorta ascendens und der Aortenbogen waren bei dieser Patientin im Rahmen einer begleitenden Dextrokardie nach rechts ausgerichtet und in ihrem Verlauf hämodynamisch unauffällig.

Eine Trikuspidalklappenatresie trat bei zwei Patienten auf. Bei einer dieser Patientinnen wurde bei Geburt eine Trikuspidalklappenatresie vom Typ IIb nach Edwards und Burchell mit hypoplastischen rechten Ventrikel festgestellt. Der rechte Ventrikel mit Konnektion an die Aorta ascendens bei Transposition der großen Arterien (TGA) diente als Aulasskammer für den linken dominanten Ventrikel, wobei ein hochgradig restriktiver VSD bestand. Die Aorta ascendens zeigte zum Messzeitpunkt keine Anomalien mit Flußveränderung.

Ein Patient wurde mit einer TGA, begleitendem VSD und überreitenden Trikuspidalklappe in die Studie aufgenommen. Es lag eine biventrikuläre Pumpfunktion vor. Der Patient wies ein PA- Banding auf, sodass der linke Ventrikel über den VSD in die rechte Kam-

mer und von dort aus zusammen mit dem rechten Ventrikel in die Aorta ascendens auswarf.

	HLHS	HRHS	DORV	DILV mit TGA	TGA mit VSD
n=18	14	1	1	1	1

*Tabelle 1*

#### **4.2. Herzkatheter und Fick-Methode**

Die Herzkatheteruntersuchungen erfolgten im Rahmen der präoperativen Diagnostik vor komplettierender Fontan- Operation in Intubationsnarkose mit Propofol und Remifentanyl. Alle Patienten wurden mechanisch beatmet. Die dabei erhobenen Sauerstoffsättigungswerte sind für die Berechnung des Herzzeitvolumens mittels der im klinischen Betrieb gebräuchlichen Fick- Methode notwendig, die in dieser Arbeit als anerkannte Referenz zur Messung des Herzzeitvolumens durch den USCOM angewendet wurde.

Mit dem Herzkatheter sind morphologische und funktionelle Auffälligkeiten wie Stenosen der Gefäße oder Klappen als auch intra- oder extrakardiale Shunts wie z.B. “main aorto- pulmonary collatarel arteries” (MAPCAs) darstellbar und quantifizierbar, wodurch die Entscheidung zum Ein-oder Ausschluss des Patienten bekräftigt werden konnte.

In der rechten und linken Pulmonalarterie (RPA und LPA) sowie in der Aorta ascendens bzw. descendens wurden die für die Studie relevanten Sauerstoffsättigungswerte gemessen. Zur Sondierung der Pulmonalarterien erforderten die besonderen anatomischen Verhältnisse nach der Norwood- Operation Stufe II einen Zugang über die rechte Vena jugularis interna. Der Katheter wurde anschließend über die Vena cava superior (SVC) und Glenn- Anastomose zwischen SVC und RPA in die Pulmonalarterien vorgeschoben. Die Aorta ascendens, Aortenbogen, sowie die Aorta descendens wurden mittels Katheter, welcher über über eine Schleuse in der V. femoralis superficialis vorgeschoben wurde, sondiert. Konnte die Aorta nicht von dem venösen Gefäßsystem via Ventrikel erreicht werden, wurde die Aorta über eine arterielle Schleuse in der A. femoralis communis sondiert.

Die Fick- Methode dient zur Berechnung des HZV nach der Gleichung:

**V:** Sauerstoffaufnahme in l/min

**CaO<sub>2</sub>**: arterieller Sauerstoffgehalt in ml/l  $[(1,36 \cdot \text{Hb [g/l]} \cdot \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 [\text{mmHg}] \cdot 0,003)]$

**CvO<sub>2</sub>**: venöser Sauerstoffgehalt in ml/l  $[(1,36 \cdot \text{Hb [g/l]} \cdot \text{SvO}_2) + (\text{PvO}_2 [\text{mmHg}] \cdot 0,003)]$

**SaO<sub>2</sub>**: arterielle Sauerstoffsättigung

**SvO<sub>2</sub>**: venöse Sauerstoffsättigung

**Hüfner'sche Zahl**: 1,34 ml/g

**Hb**: Hämoglobinkonzentration in g/l

**BSA**: "body surface area" (Körperoberfläche)

Das Sauerstoffaufnahme wurde über allgemein anerkannte Schätzformeln ermittelt. Für Kinder unter 3 Jahren kam hierbei die Krovetz-Goldbloom-Formel zur Anwendung, während der Algorithmus nach Lafarge et al ab einem Alter über 3 Jahren eingesetzt wurde.

Formel nach Krovetz-Goldbloom:

$$\text{VO}_2 / \text{BSA} = 1,39 \cdot \text{Körpergröße [cm]} + 0,84 \cdot \text{Gewicht [kg]} - 35,6 / \text{BSA (ml/min)/m}^2$$

Formeln nach Lafarge-Miettinen getrennt nach Geschlecht:

männlich:  $\text{VO}_2 / \text{BSA} = (138,1 - 11,49 \ln [\text{Alter}] + 0,378 \cdot \text{HF}) \text{ (ml/min)/m}^2$

weiblich:  $\text{VO}_2 / \text{BSA} = (138,1 - 17,04 \ln [\text{Alter}] + 0,378 \cdot \text{HF}) \text{ (ml/min)/m}^2$

### **4.3. USCOM und konventionelle 2D-Echokardiografie**

Der USCOM erlaubt neben weiteren Funktionen die nicht- invasive, transthorakale Messung des Herzzeitvolumens. Die USCOM- Technologie basiert auf dem Prinzip des Continuous- Wave- Doppler (CW-Doppler). Im Gegensatz zum Pulsed- Wave- Doppler (PW) ist die Messung von hohen Flußgeschwindigkeiten möglich, die mit dem USCOM wahlweise über der Aorten- oder Pulmonalklappe gemessen werden.

Die Patienten dieser Studie verfügen aufgrund der Trennung der Pulmonalarterien vom



singulären Ventrikel nurmehr über eine Systemklappe zwischen Systemventrikel und der Neo-/ Aorta. Die Anlotung der Systemklappe erfolgte mit dem 2,2- Mhz- Schallkopf des USCOM von suprasternal und wurde so ausgerichtet, dass bei optimalem Signal und klar abgrenzbaren Flußkurven die höchste Spitzengeschwindigkeit des Doppler- Flußprofils auf dem Monitor angezeigt werden konnte.

Der USCOM ermöglicht eine kontinuierliche, simultane Wiedergabe der Messung für 20 Sekunden. Abweichungen im Flußprofil durch Einflüsse des Untersuchers, Schwankungen im Herzzyklus sowie der Atemfunktion mit Veränderung intrathorakaler Drücke können so berücksichtigt werden. Dieser Datensatz kann gespeichert und für die gezielte Auswahl von geeigneten Flußkurven herangezogen werden.

Das Bild der Flußkurve gibt die Verteilung der Signalintensitäten unterschiedlich schnell fließender Blutkörperchen entlang der Zeitachse einer Systole wieder. Die "Flow- Tracer"- Funktion des USCOM erlaubt das automatische oder manuelle Markieren der Kante des Doppler- Flußprofils. Die ausgewählte Kante spiegelt die Spitzengeschwindigkeiten zu jedem Zeitpunkt des systolischen Blutflusses wieder. Auf der definierten Zeitachse einer Systole wird das Spektrum aller gemessenen Geschwindigkeiten unterhalb der Konturlinie zum "velocity- time- integral" (VTI) integriert. In dieser Arbeit kamen sowohl die automatische wie die manuelle Konturanalyse zur Anwendung. Manuelle Nachbearbeitung wurde selektiv eingesetzt, wenn nach Einschätzung des Untersuchers die automatische Konturangleichung die Spitzengeschwindigkeiten mit schwächerer Signalintensität nicht einschloss oder die Konturen unregelmäßig nachfuhr.

Die Messungen mit dem USCOM fanden im direkten Anschluß an die Herzkatheteruntersuchung im Herzkatheterlabor statt. Standardisierte Bedingungen für Atmung, Kreislauf und Positionierung wurden während der gesamten HKU und der USCOM- Messung durch Lagerung im Liegen und Intubationsnarkose mit mechanischer Beatmung der Patienten gewährleistet.

Die USCOM- Messung aller Patienten wurde von einem Kinderkardiologen durchgeführt, der vor Beginn der Datenerhebung die Anwendung des USCOM entsprechend einer Lernkurve erlernt hatte und gegenüber den Ergebnissen der HKU verblindet war. Pro Patient wurden fünf Datensätze aufgenommen und fünf geeignete Flußkurven innerhalb eines jeden Datensatzes zur Analyse eines vorläufigen HZV- Wertes ausgewählt. Die vorläufigen HZV-Werte der Datensätze dienten der Berechnung eines end-

gültigen Mittelwerts.

Der Flow- Tracer erfasst ausserdem die zur Berechnung des HZV benötigte Herzfrequenz (HF) durch Puls-zu-Puls-Messung anhand des Flußprofils.

Für die Berechnung des HZV nach der Formel benötigt der USCOM die Querschnittsfläche (A) des Klappenrings, an dem die Flußgeschwindigkeit abgeleitet wird. Hierfür bietet der USCOM einen internen Algorithmus, der mithilfe der Körpergröße oder -gewichts des Patienten den individuellen Innendurchmesser des Klappenrings errechnet. Der Algorithmus stützt sich auf die Daten von Nidorf et al, wonach bei Gesunden eine lineare Beziehung zwischen Körpergröße und Innendurchmesser des Aortenklappenannulus besteht. Die Körpergröße kann laut Nidorf et al unabhängig von Körpergewicht, Körperoberfläche und Alter des Patienten zur Schätzung eingesetzt werden.

Anstelle des internen Algorithmus ist es möglich, individuell erhobene Klappeninnendurchmesser in die Berechnung des HZV im USCOM einzuspeisen. Es ist anzunehmen, dass Kinder mit univentrikulärem Herzen nach Norwood- Operation Stufe II morphologische Anomalien im Bereich der Systemklappen aufweisen könnten, deren Innendurchmesser nicht mit den Werten des internen Algorithmus korreliert. Aus diesem Grund soll in dieser Studie zusätzlich geprüft werden, ob der interne Algorithmus mit klinisch vertretbarer Genauigkeit die manuelle Messung des Innendurchmessers bei Kindern mit diesem Krankheitsbild ersetzen kann.

Deshalb erfolgte im Herzkatheterlabor neben der USCOM- Messung bei jedem Patienten die Messung des Innendurchmessers der Systemklappe in der parasternalen Längsachse durch ein konventionelles 2D- Ultraschallgerät (Philips Sonos 7500) mit einem 5- Mhz- Schallkopf unter oben genannten standardisierten Bedingungen. Um Verfälschungen durch untersucherabhängige Messungenauigkeiten und mögliche Schwankungen des Innendurchmessers während des Herzzyklus zu minimieren, wurde die Messung des Innendurchmessers insgesamt dreimal während der Systole ausgeführt. Aus diesen Werten resultierte der Mittelwert.

## 5. Statistik

### 5.1. Statistische Methoden

Inhalt der statistischen Auswertung waren eine Übereinstimmungs- und Korrelationsanalyse. Mithilfe eines Bland-Altman-Diagramms konnte dargestellt werden, inwieweit die Messwerte des HZV übereinstimmen, die mit dem USCOM und der Fick-Methode erhoben worden waren. In diesem Diagramm wird für jeden einzelnen Patienten der Mittelwert der Messwerte beider Methoden gegen die Differenz dieser Messwerte aufgetragen und der Mittelwert der Differenzen mit Standardabweichung hinzugefügt. Der Mittelwert der Differenzen entspricht dem systematischen Fehler. Der mittlere prozentuale Fehler ( $2 \times \text{SD} / \text{mittleres HZV} \cdot 100$ ) wurde errechnet, wobei die zuvor festgelegte Grenze von 30% durch den USCOM nicht überschritten werden durfte, um für den klinischen Einsatz als zulässig zu gelten. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Die Hypothese wurde so definiert, dass eine Korrelation beider Messmethoden vorliegt, während die Nullhypothese als keine signifikante Korrelation definiert ist.

Streudiagramme der Gesamtpopulation sowie der HLHS-Subgruppe mit  $n=14$  wurden angefertigt, um orientierend auf Linearität der Daten schließen zu können. Die Korrelationsanalyse nach Spearman Rho wurde zur Darstellung der Korrelation der Messwerte des Klappeninnendurchmessers (KID) herangezogen, die durch den internen Algorithmus des USCOM und die direkte Messung mittels eines 2D-Ultraschallgeräts gemessen worden waren. Eine Regressionsgleichung und das Bestimmtheitsmass wurden ermittelt. Das Bestimmtheitsmass beschreibt die Güte der Regressionsgleichung, die Linearität der Datenverteilung zu beschreiben. Bezüglich der Korrelationsanalyse des HZV wurden 3 Untersuchungsgruppen gebildet. Die erste Gruppe beinhaltete alle Patienten der Studienpopulation mit  $n=18$ , die zweite Gruppe lediglich 14 Patienten mit HLHS und die dritte Gruppe 13 HLHS-Patienten.

Die Programme SPSS Version 15.0 und 18.0 (SPSS, Chicago, USA) sowie Sigma Plot Version 10.0 dienten zur statistischen Auswertung.

## 5.2. Ergebnisse

Die Streudiagramme sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

Die mittleren HZV- Werte bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv  $n=18$  betrugen für das USCOM  $3,21 \pm 0,96$  l/min und im Fall der Fick- Methode  $3,66 \pm 1,01$  l/min.

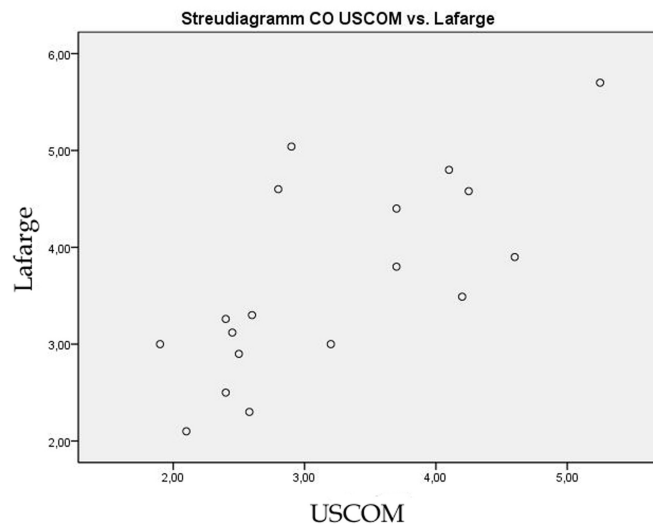


Abbildung 1: Streudiagramm mit  $n=18$

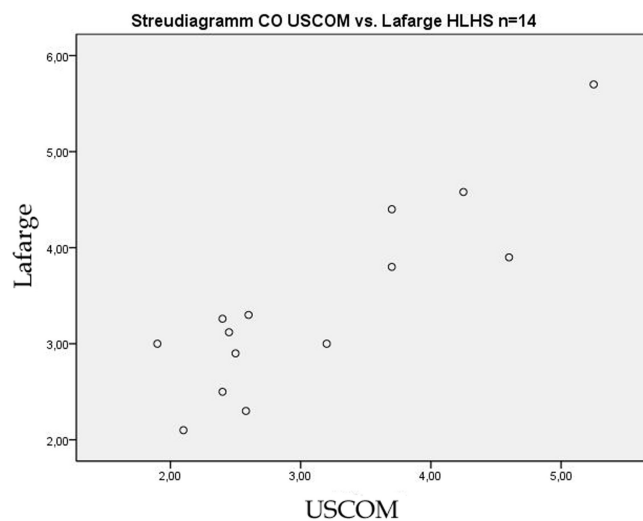
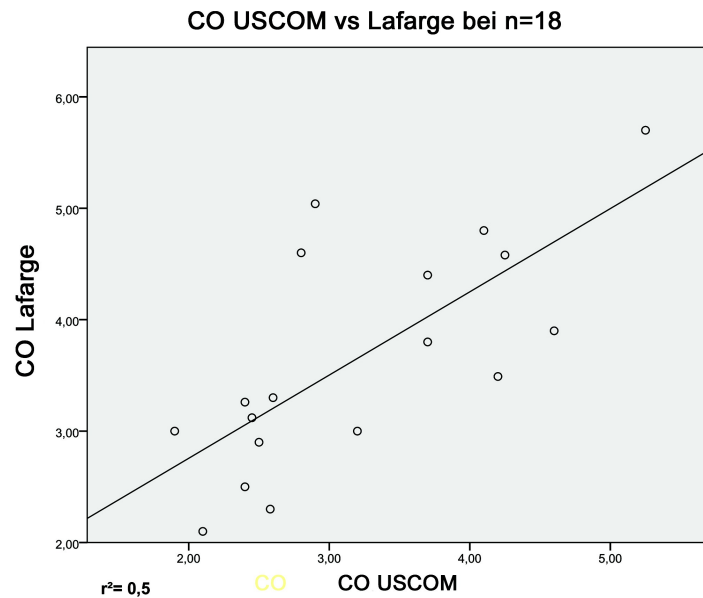


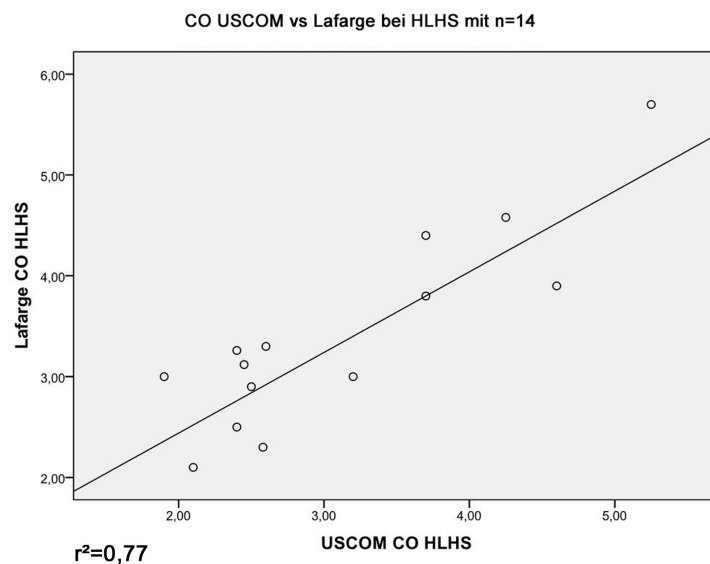
Abbildung 2: Streudiagramm der HLHS-Subgruppe  $n=14$

Die Regressionsanalyse der Korrelationsuntersuchung zwischen der HZV- Messung des USCOM und der Fick- Methode ergab bei n=18 einen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,74$  mit  $p=0,000$ :



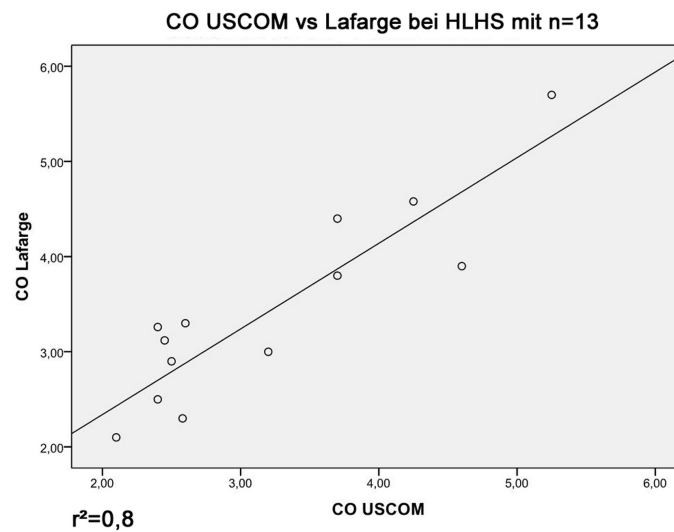
*Abbildung 3: Korrelationsanalyse mit n=18*

Die Korrelationsanalyse in der Untergruppe der HLHS-Patienten mit 14 HLHS-Patienten ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,79$  und  $p=0,044$ :



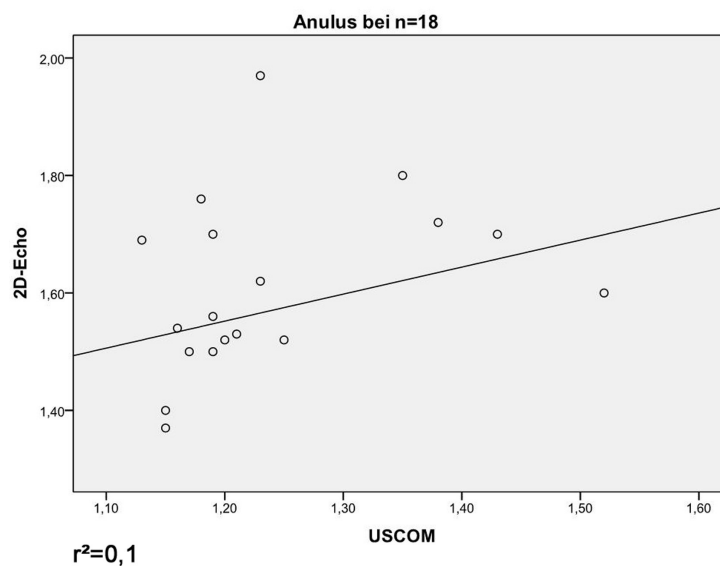
*Abbildung 4: Korrelationsanalyse der HLHS-Subgruppe n=14*

Wurde die HLHS- Untergruppe mit nur 13 Patienten auf Korrelation getestet, so ergab sich ein Koeffizient von  $r=0,84$  und einem p-Wert von 0,000:



*Abbildung 5: Korrelationsanalyse der HLHS-Subgruppe n=13*

Die Korrelationsanalyse für die Erhebung des KID mithilfe des internen Algorithmus des USCOM und der manuellen echokardiografischen Messung resultierte bei n=18 in einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,47$ :



*Abbildung 6: Korrelationsanalyse des KID n=18*

Der p- Wert lag hierbei bei  $p=0,052$ . Die Analyse bei 14 HLHS- Patienten ergab einen Koeffizienten von  $r=0,48$  und  $p=0,084$ :

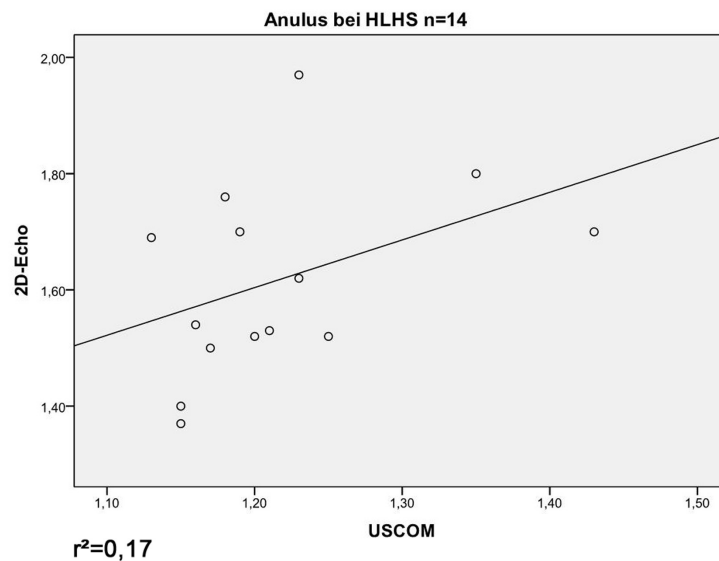


Abbildung 7: Korrelationsanalyse des KID in der HLHS-Subgruppe  $n=14$

Bei der Berechnung des Bland-Altman-Plots mit  $n=18$  ( s. Abb. 8 ) war der Gesamtmit-  
telwert für die Mittelwerte aus den HZV-Werten beider Methoden pro Patient  $3,43 \pm 0,91$   
l/min. Der Mittelwert mit Standardabweichung der Differenzen beider Methoden war  
 $-0,44 \pm 0,76$  l/min und die Präzision (zweifache Standardabweichung der Differenzen)  
 $1,52$  l/min.

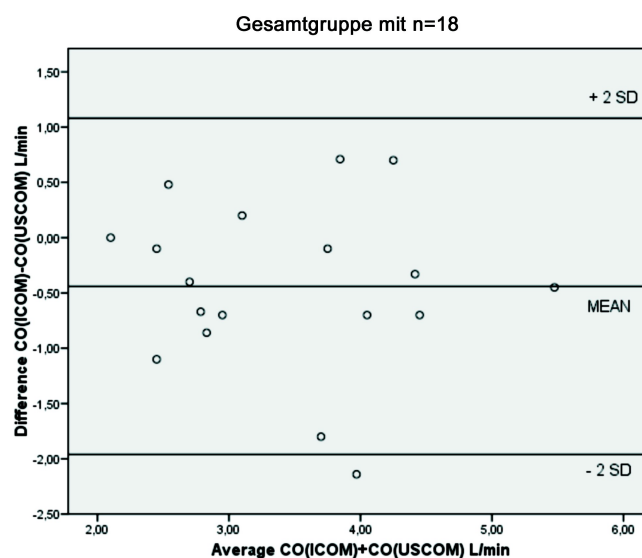


Abbildung 8: Bland-Altman-Plot mit  $n=18$

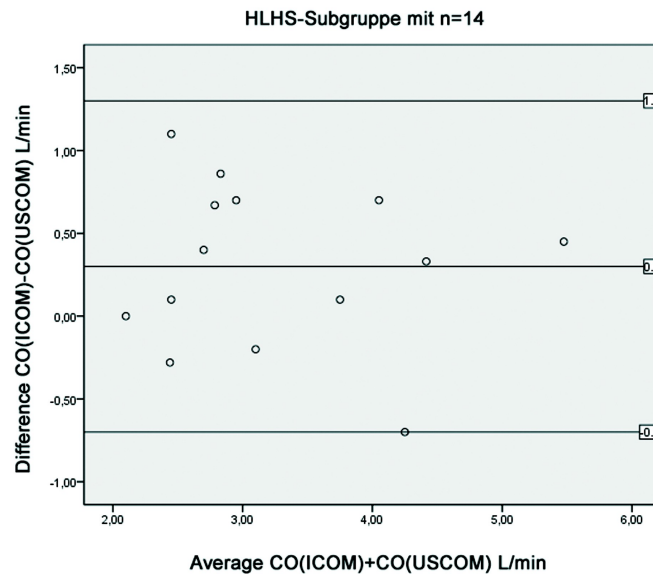


Abbildung 9: Bland-Altman-Plot der HLHS-Subgruppe n=14

Mit Ausnahme eines Wertes befanden sich alle Werte des Bland-Altman-Plots innerhalb der zweifachen Standardabweichung. Der mittlere prozentuale Fehler betrug 44% und überschritt somit die zuvor definierte Grenze von 30%.

Der Bland-Altman-Plot mit 14 HLHS-Patienten wies einen Gesamtmittelwert Mittelwerte aus den HZV-Werten beider Methoden pro Patient von  $3,27 \pm 0,97$  l/min auf.

Der Mittelwert der Differenzen beider Methoden betrug  $0,3 \pm 0,5$  l/min, wobei die Präzision 1 l/min war. Der mittlere prozentuale Fehler lag bei 8,6% und lag damit deutlich unterhalb der festgesetzten Grenze von 30%.



## **6. Diskussion**

Die Studie wurde durchgeführt, um bei Kindern mit UVH eine nicht- invasive HZV- Messung mittels USCOM mit einem etablierten invasiven Verfahren zur HZV- Messung mithilfe der Fick- Methode zu vergleichen.

Der USCOM kam 2001 zum ersten Mal in der Klinik zum Einsatz, mit dem Ziel, die nicht- invasive Erhebung hämodynamischer Parameter wie z.B. dem HZV unter möglichst einfacher und schonender Anwendung für ein breites Spektrum von Patienten sowie unterschiedlich qualifiziertes Personal zu ermöglichen.

### **6.1. Diskussion der statistischen Auswertung**

Die statistischen Ergebnisse dieser Studie müssen differenziert betrachtet werden. Vor dem Hintergrund einer geringen Patientenzahl infolge einer relativ kurzen Studienlaufzeit und des seltenen Krankheitsbildes UVH wurde der Vergleich des USCOM mit der Fick- Methode anhand von Subgruppen angestellt und lieferte hierbei ein heterogenes Bild.

Die Streudiagramme der Gesamtpopulation und der HLHS- Subgruppe mit  $n=14$  lassen ein lineares Verhalten der Werte unter Vorbehalt der geringen Häufigkeit vermuten und zeigen im Vergleich die prominente Stellung der Ausreisser bei  $n=18$  an. Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Linearität wegen zu geringer Fallzahl wurde die Korrelationsanalyse nach Spearman Rho der Pearsonkorrelation vorgezogen, da Spearman Rho nicht von linearer Verteilung abhängt. Wird die Gesamtpatientenzahl in die Berechnung einbezogen, so findet sich eine gute und hochsignifikante Korrelation nach Spearman von  $r=0,74$  und einem p- Wert von 0,000 aber ein mittlerer prozentualer Fehler von 44% im Bland- Altman- Plot, der die zuvor festgelegte Grenze der klinischen Vertretbarkeit von 30% deutlich überschreitet. Die gute Korrelation aber die ungenügende Übereinstimmung dürfte in der unterschiedlichen Aufschlüsselung des Datensatzes durch die statistischen Methoden erklärbar sein, wonach die Korrelation einen orientierenden Zusammenhang anzeigt, während der Bland- Altman- Plot die direkte Beziehung der einzelnen Datenpaare genauer herausstellt. Die Regressionsgleichung weist mit  $r^2=0,5$  nur eine mittelmässige Güte zur Beschreibung der Linearität der Daten an.

Die unzureichende Übereinstimmung beider Methoden spräche gegen einen validen und zuverlässigen Einsatz des USCOM bei Patienten mit UVH. Werden hingegen nur die Patienten mit HLHS zu einer Berechnungsgruppe zusammengefasst, so ergibt sich ein deutlich niedrigerer mittlerer prozentualer Fehler von 8,6% im Bland-Altman-Plot sowie eine geringfügig bessere Korrelation mit einem Koeffizienten von  $r=0,79$  und einer hoch signifikanten Korrelation mit einem p- Wert von 0,001. Die Regressionsgleichung hat mit  $r^2=0,77$  eine hohe Güte zur Beschreibung der Daten. Unter dieser Betrachtung eignet sich der USCOM für den klinischen Einsatz zur Messung valider HZV- Werte. Um orientierend eine bessere Aussage über die Homogenität der Messungen innerhalb der HLHS- Gruppe machen zu können, wurde aus dieser Subgruppe noch ein Patientin entfernt, bei der eine deutlich höhere Differenz der Messwerte beider Methoden im Vergleich zu den übrigen Patienten vorhanden war. Die Korrelationsanalyse mit  $n=13$  resultierte hierbei in einer geringgradigen Erhöhung des Korrelationskoeffizienten auf  $r=0,84$  und einem p- Wert von 0,000. Die Regressionsgleichung mit  $r^2=0,8$  weist auch hier eine sehr hohe Güte auf. Folglich ist die Gültigkeit der Hypothese und somit eine hochsignifikante Korrelation gezeigt. Es ist hierbei jedoch zu berücksichtigen, dass bei dieser geringen Fallzahl Veränderungen stärkere Schwankungen im Ergebnis hervorrufen können, die die Aussagekraft einschränken. Die ausgeschlossene Patientin wies im Vergleich zu anderen HLHS-Patienten keine deutlichen klinischen Auffälligkeiten bezüglich der Morphologie und Hämodynamik auf. Vor dem Hintergrund, dass diese Differenz zwar auffallend aber nicht extrem erscheint, könnten geringfügige Beeinträchtigungen der Schallqualität, leichte Verwirbelungen oder Untersucherabhängigkeit die Messungen beeinflusst haben. Ausserdem ist in Betracht zu ziehen, dass sich dieser Wert im Falle einer grösseren Fallzahl möglicherweise herausmitteln würde. Die Aussagekraft der p- Werte ist bei der geringen Häufigkeit begrenzt. Die separate Analyse der HLHS-Subgruppe zeigt unter dem Vorwand geringer Fallzahlen im Falle dieser Studie deutlich, dass die morphologische und hämodynamische Ähnlichkeit der Patienten innerhalb eines funktionellen Subtyps des UVH zu einer signifikanten Verbesserung des statistischen Ergebnisses führt. Deshalb muss die Rolle der übrigen Patienten mit anderen Subtypen des UVH diskutiert werden, wobei allerdings keine validen Aussagen getroffen werden können, weil in dieser Studie nicht genügend hohe Fallzahlen für diese Subtypen zur Verfügung stehen. Wie weiter unten beschrieben ist es aufgrund von hier vor-

gestellten Einzelfällen nicht beurteilbar, ob die stark abweichenden Messwerte gesonderter Krankheitsbilder wie z.B. TGA mit VSD und Straddling der Trikuspidalklappe nur zufällig aufgetreten sind oder ob eine systematische Abweichung durch das Krankheitsbild an sich vorhanden ist. Um der Vielgestaltigkeit des UVH Rechnung zu tragen, müssen weitere Studien mit ausreichenden Patientenzahlen für die einzelnen Subtypen wie z.B. das HRHS klären, ob das USCOM hierbei ebenso valide misst wie im Falle der HLHS- Gruppe in dieser Studie. Aufgrund der geringen Fallzahl muss eine grösser angelegte Studie die Ergebnisse dieser Analyse der HLHS- Gruppe erhärten.

Im Falle der Berrechnung mit  $n=18$  kommt es möglicherweise zu einer signifikanten Schwächung der Übereinstimmung durch das Vorhandensein starker Ausreisser. Die Wirkung von Ausreissern ist bei kleinerer Fallzahl umso grösser. So wies eine Patientin mit TGA, VSD und Straddling der Trikuspidalklappe einen Messunterschied von 2,14 l/min auf, wobei der USCOM mit 2,09 l/min vergleichsweise niedrig und die Fick- Methode mit 5,04 l/min hoch massen. Bei einem Patienten mit HRHS und einer Patientin mit HLHS ergab sich eine im Vergleich zur durchschnittlichen Abweichung von 0,66 l/min in der Gesamtgruppe und 0,47 l/min in der HLHS-Subgruppe deutlich erhöhte Differenz von 1,8 l/min und 1,1 l/min. Auch hier mass der USCOM niedriger als die Fick- Methode. Ein Grund für diese starke Abweichungen könnte in technischen Schwierigkeiten bei der Messung und einer Untersucherabhängigkeit liegen. Im Falle der eben erwähnten Patientin mit TGA war bereits bei Aufnahme zur Fontan- Operation die echokardiographische Bildgebung im B-Modus deutlich erschwert. Es wurde lediglich eine suboptimale Qualität erreicht, wobei insbesondere die Einsicht in die Aortenklappe, den systemischen Ausflusstrakt und die Glenn-Anastomose reduziert war. Es ist anzunehmen, dass die Anlotung des Blutstroms durch den USCOM hierbei ebenfalls erschwert war und die wahren Flusskurven nicht erfasst wurden. Der Untersucher kann aber mit dem USCOM nur anhand der Flusskurven den Schallwinkel optimieren, da er auf keine Anzeige des Schallstrahles in der 2- dimensionalen Darstellung der Morphologie zurückgreifen kann. Dies geschah auch im Falle dieser Studie, wo die bestmöglichen Flusskurven über mehrere Ableitzyklen gemittelt wurden. Eine weitere mögliche Ursache könnte das Vorliegen von Turbulenzen im Blutstrom sein, die durch operationsbedingte oder angeborene Strömungshindernisse im Ausflusstrakt zustande kommen und je nach Anlotungswinkel vom eindimensionalen Schallstrahl des USCOM mehr oder weniger stark erfasst

werden, ohne die übrigen Komponenten des dreidimensional geformten Blutstromes zu berücksichtigen. Jedoch müsste eine starke Verwirbelung vorhanden sein, um signifikante Abweichungen hervorzurufen. Derartige Turbulenzen wurden aber in der präoperativen echokardiographischen Untersuchung nicht festgestellt. Aus dieser Studie ist nicht ableitbar, ob prinzipielle Unterschiede zwischen den morphologischen Subtypen des UVH oder lediglich individuelle Abweichungen zu starken Differenzen der HZV-Werte des USCOM und der Fick-Methode führten. Während die HLHS-Gruppe in sich homogen war und eine sehr gute Korrelation erzielte, kann keine diesbezügliche Aussage zu anderen Subtypen wie dem HRHS oder TGA mit VSD und Trikuspidalklappen-Straddling gemacht werden, weil in diesem Patientenkollektiv nur jeweils ein Fall vertreten war. Folglich kann auch kein Vergleich zwischen diesen Subtypen angestellt werden, da schliesslich für jeden Subtyp eine ähnlich hohe Patientenzahl notwendig wäre. Eine Aufteilung des Patientengutes nach Gewicht oder niedrige und hohe HZV-Werte brächte aufgrund der zu geringen Fallzahlen kein aussagekräftiges statistisches Ergebnis. Eine systematische Beziehung zwischen Gewicht, Alter, Körpergrösse und der Höhe des HZV war in diesem Patientenkollektiv v.a. wegen der geringen Fallzahl nicht feststellbar. So wiesen zwar die Mehrzahl der 2-3-Jährigen ähnlich hohe HZV-Werte zwischen 2 und 3,5 l/min auf, aber es fand sich z.B. ein Patient mit HLHS, der 4,9 Jahre alt war und ein HZV von 2,1 l/min identisch von USCOM und Fick-Methode nachgewiesen bekam. Damit hatte er den niedrigsten HZV-Wert von allen. Im Gegenzug dazu hatte ein weiterer Patient mit HLHS im Alter von 2,3 Jahren ein vergleichsweise hohes HZV von 4,25 l/min im USCOM und 4,58 l/min in der Fick-Methode. Eine weitere Möglichkeit der differenzierten Auswertung besteht in der Gruppenaufteilung nach niedrigeren und höheren HZV-Werten. Tan et al beobachtete bei erwachsenen Patienten nach Herzoperation, dass die Messdifferenz zwischen dem USCOM und der Thermodilution grösser wurde, umso höher das tatsächliche HZV war <sup>103</sup>. Diese Tendenz liess sich in dieser Studie weder bei niedrigeren noch höheren HZV-Werten finden. Hier muss gesagt werden, dass bei den Patienten dieser Studie ein heterogenes Bild der Körperproportionen und der hämodynamischen Verfassung vorlag. Dadurch sind gleichbleibende Voraussetzungen seitens der Patienten nicht gegeben, um das Messverhalten des USCOM bei niedrigen und hohen Werten allein auf gerätespezifische Einflussfaktoren hin zu prüfen. Aufgrund dieser Studie kann keine abschliessende

Aussage über die Validität des USCOM bei Kindern mit UVH vor Fontan- Operation gemacht werden. Diese Studie mit ihrer geringen Fallzahl lässt nur einen orientierenden Ausblick zu, welcher im besten Falle durch eine Studie mit einer deutlich grösseren Patientenzahl und homogenerer Patientenzusammensetzung bezüglich der Subtypen des UVH und hämodynamischer Gegebenheiten zu einer statistisch und klinisch signifikanten Schlussfolgerung fortgeführt werden kann. Die Bedeutung einer homogenen Patientenaufstellung zeigte diese Studie, indem unter Vorbehalt der geringen Fallzahl eine bessere Korrelation und deutlich stärkere Übereinstimmung im Bland- Altman- Plot der HZV-Werte in der Gruppe der Patienten mit HLHS im Vergleich mit der Gesamtgruppe erzielt wurde.

Weitere Untersuchungen zur Korrelation zwischen dem internen Algorithmus und der manuellen echokardiografischen Messung des Innendurchmessers der Systemklappe fielen bei  $n=18$  mit  $r=0,47$  und  $p=0,052$  sowie  $r=0,48$  mit  $p=0,083$  in der HLHS-Gruppe mit  $n=14$  mittelmässig und nicht signifikant aus. Die Regressionsgleichungen eignen sich bei  $r^2=0,1$  und  $r^2=0,17$  nicht zur Beschreibung der Daten. Berücksichtigt man bei der Bewertung dieser Ergebnisse die geringe Häufigkeit, so ist dieser Studie nach anzunehmen, dass der interne Algorithmus des USCOM für die valide Schätzung des KID nicht geeignet ist und infolgedessen eine manuelle Messung des KID bei Kindern mit UVH durch 2D- Ultraschall zu empfehlen ist, wenn der USCOM eingesetzt werden soll.

## **6.2. Das USCOM- Gerät als Gegenstand anderer Studien**

Der USCOM wurde bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Seine Validität und Zuverlässigkeit ist in Patientenpopulation verschiedenen Alters und mit unterschiedlichen Grunderkrankungen erprobt sowie mit mehreren Referenzmethoden verglichen worden

104 105,106,107,108

Critchley et al implantierten in 6 narkotisierten Hunden eine sonographische Flusssonde an der Aorta als Referenzmessung für den USCOM und variierten medikamentös das HZV. In das USCOM wurde der direkt gemessene Innendurchmesser der Aortenklappe zur Berechnung des HZV eingegeben. Sie ermittelten einen mittleren prozentualen Fehler von 13%. Das Messverhalten der Flusssonde ist deutlich genauer als das der Thermodilutionsmethode. Vor diesem Hintergrund beurteilten Critchley et al den USCOM als zuverlässig messendes System über eine weite Spanne verschiedener Herzzeitvolumi-

na. In weiteren Studien <sup>109,110,111</sup> wurde ein Vergleich mit der Thermodilution mithilfe eines Pulmonalarterienkatheter an erwachsenen Patienten im Rahmen eines Herzeingriffs angestellt, wobei sich der USCOM als zuverlässiges und nicht- signifikant abweichendes Messgerät erwies.

Knirsch et al untersuchten bei 24 pädiatrischen Patienten mit angeborener Herzerkrankung die Messeigenschaften des USCOM in Gegenüberstellung mit der Thermodilution anhand eines Pulmonalarterienkatheters. Aus einem mittleren prozentualen Fehler von 36,4% schlossen sie, dass der USCOM nicht zur Erhebung absoluter Messwerte geeignet sei, jedoch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden könne. Sie diskutierten mehrere Faktoren, wonach zum einen die an Gesunden erhobenen Daten von Nidorf et al zur Schätzung der Klappeninnendurchmesser bei Kindern mit angeborenem Herzfehler das errechnete HZV des USCOM verfälschen könnten. Neben technischen Limitationen der Doppler- Technologie zogen die Autoren auch eine relevante Untersucherabhängigkeit als Einflussfaktoren in Betracht.

Letzterem begegnet die Studie von Dey et al, deren Ergebnis dafür spricht, dass die Bedienung des USCOM unter korrekter Anleitung auch für nicht kardiologisch ausgebildete Ärzte und Pflegekräfte innerhalb kurzer Einarbeitungszeit mit hoher und verlässlich reproduzierbarer Qualität erlernbar ist. Dey et al überprüften die Reliabilität zwischen mehreren Untersuchern und untersuchten die Lernkurve eines jeden einzelnen Untersuchers. Sie fanden eine sehr gute Korrelation der Messergebnisse. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass beschränkte Liegezeit der Patienten nur den Vergleich zweier anstatt mehrerer Untersucher zuließ.

In dieser Arbeit wurden alle Untersuchungen mit dem USCOM durch einen Untersucher durchgeführt, der das USCOM bereits vor Beginn der Messreihe an zahlreichen pädiatrischen Patienten eingesetzt hatte und mit der Anwendung des USCOM vertraut war. Wie weiter unten ausgeführt wird, ist die Korrelation mit der Thermodilutionsmethode und die Reliabilität umso höher, desto besser die sogenannten Fremantle- Kriterien für die Darstellung der Flusskurven erfüllt werden. Dey et al folgerten, dass Untersucher unterschiedlicher Qualifikation nach Messungen an 20 Patienten ausreichende Fähigkeiten erreichen können, um eine sehr gute Darstellungsqualität und infolgedessen valide Ergebnisse zu erzielen.

Loeff et al <sup>112</sup> verglichen die HZV-Werte des USCOM mit der Fick- Methode bei 30 päd-

iatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder Z.n. Herztransplantation ohne Shuntfluss. Die Patienten befanden sich während der Messungen in Sedierung oder Vollnarkose. Die mittlere prozentuale Differenz der HZV- Messungen des USCOM und der Fick- Methode im Bland-Altman-Diagramm betrug 66% und die entsprechende Korrelation  $r^2=0,51$ . Spezifischere Korrelationsanalysen der einzelnen Herzfehler und der Transplantationsgruppe ergaben gute Korrelationen mit Ausnahme der Patienten mit ASD Typ II, die eine sehr schlechte Korrelation aufwiesen. Sie vermuteten den verringerten Blutfluß über den linken Ventrikel und die Aortenklappe während des patenten ASD als mögliche Ursache für den verringerten Durchmesser der Klappe. Sie schlossen daraus, dass die manuelle Messung der Klappendurchmesser für die Erhebung valider Absolutwerte des HZV mit dem USCOM bei Kindern mit angeborenem Herzfehler unabdingbar ist.

Die Reliabilität des Untersuchers lag bei 5%. Loeff et al prüften zudem die Korrelation des internen Algorithmus des USCOM zur Errechnung des Aortenklappendurchmessers mit manuell erhobenen Messwerten anhand der 2D-Echokardiografie. Das Ergebnis gestaltete sich mit  $r^2=0,88$  zufriedenstellend.

Als Limitation der Studie von Loeff et al ist anzumerken, dass die Werte des VO<sub>2</sub> für die Berechnung des HZV mithilfe der Fick- Methode nicht apparativ gemessen sondern geschätzt wurden. Als Schätzformeln kamen die klinisch häufig angewandten Formeln nach Lafarge und Mietinen sowie Krovetz und Goldbloom zum Einsatz. Die Validität dieser Formeln wurde zunehmend in Frage gestellt <sup>113,114,115,116,117</sup>, wobei Loeff et al darauf hinwiesen, dass weder die direkte Messung des VO<sub>2</sub> als auch die hierfür erforderliche Intubation bei Herzkatheteruntersuchungen von Kindern der allgemeinen klinischen Praxis entsprächen.

Zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter wie dem HZV arbeitet der USCOM mit einem "Continous- wave- Doppler" (CW-Doppler), dessen Messtrahl transthorakal auf den Blutfluss durch die Aorten- bzw. Pulmonalklappe gerichtet wird und anhand der aufgezeichneten Flußkurven die Berechnung des VTI erlaubt. Der CW- Doppler bietet gegenüber dem "pulsed- wave- doppler" den Vorteil, höhere Geschwindigkeiten des Blutstroms ohne Artefakte messen zu können und einfacher in der Anwendung zu sein, da kein zweidimensionales Bild zur Anlotung benötigt wird.

Die Ableitung der maximalen Spitzengeschwindigkeit hängt von den Schallbedingungen

und dem Anlotungswinkel ab. Faktoren wie Luft bzw. Gase, die Eindringtiefe, Bewegungen des Patienten oder eine ungewöhnliche anatomische Lage der angeloteten Klappe wie z.B. bei kongenitalen Herzfehlern oder nach Operationen beeinflussen die Erfassung eines optimalen Signals. Während die CW- Doppler- Technologie in der Vergangenheit bei der Herstellung optimaler Signalqualität in transthorakaler Anlotung häufig unbefriedigend war, konnten Philips et al bei spontan atmenden Patienten in 100% der Fälle und Tan et al bei mechanisch beatmeten Patienten in über 90% der Fälle mit dem USCOM sehr gute Signalqualität erreichen.

Mit einem mittleren prozentualen Fehler von 44% knüpft diese Studie an die Ergebnisse von Loeff et al und Knirsch et al an, welche ebenso eine klinisch nicht vertretbare Überschreitung der festgelegten Grenze von 30% aufwiesen. Knirsch et al zog technische Limitationen der Doppler- Technologie und abweichende Durchmesser der Aortenklappe bei angeborenen Herzfehlern als Fehlerquellen in Betracht. Die hier vorgestellte und die Studie von Loeff et al begegneten diesen Einflussfaktoren durch Gewährleistung einer bestmöglichen Signaldarstellung und dem Vergleich der HZV- Werte von internem Algorithmus des USCOM und manuell gemessenen Aortenklappendurchmessern. Obwohl Loeff et al manuell erhobene Messwerte des Aortenklappendurchmessers in den Algorithmus des USCOM zur Berechnung des HZV einspeiste, berichtet er von einem mittleren prozentualen Fehler von 66% im Vergleich mit der Fick- Methode. Aufgrund der Minimierung der oben genannten Fehlerquellen könnte eine mögliche Erklärung in veränderten Flusseigenschaften innerhalb der Neoaorta und die Messeinschränkungen des eindimensionalen Dopplerstrahls im dreidimensionalen wie nicht- laminaren Blutstrom liegen. Desweiteren gilt es die eingeschränkte Aussagekraft der Werte der Fick- Methode in Betracht zu ziehen, da in dieser Studie Schätzformeln eingesetzt wurden, welche nicht explizit von Patienten mit dem hier untersuchten Herzfehler abgeleitet waren. Es ist bei der Anwendung dieser Formeln in Frage zu stellen, ob bei Patienten mit univentrikulärem Herzen die gleichen Koeffizienten für den Zusammenhang von  $VO_2$  und Alter bzw. Körpergewicht und -größe gelten. Ausgehend von dem individuellen klinischen Zustand und möglichen Begleiterkrankungen des Patienten kann die  $VO_2$  von anderen Faktoren als den in den Formeln angewandten Parametern abhängen. Zudem ist die geringe Zahl von 18 Studienteilnehmern in der Einschätzung des statistischen Results zu berücksichtigen.



Der Einsatz des USCOM in therapeutischen Prozessen, der Überwachung und der Verlaufskontrolle erscheint dennoch sinnvoll, wenn hierfür keine absolut validen Messwerte benötigt werden. So könnte der USCOM insbesondere bei Flüssigkeitsverschiebungen, medikamentöser Beeinflussung der Herzaktivität und des Kreislaufs oder der Vergleich prä- und posttherapeutischer HZV- Werte orientierende Werte liefern, die für das klinische Arbeiten hilfreich sind. Valider messende Messmethoden könnten Ausgangswerte bereitstellen, anhand derer vom USCOM erhobene Verlaufswerte interpretiert werden können.

### **6.3. Kritische Betrachtung des Konzepts dieser Studie**

Für unsere Studie wurden die Patienten unter standardisierten Bedingungen untersucht, die zur Optimierung der Schallbedingungen beitrugen. So erfolgten die Messungen während Narkose bzw. Analgosedierung bei stabiler Lagerung in Rückenlage, sodass Bewegungsartefakte reduziert werden konnten.

In diesem Patientengut hing die Lage der Systemklappe und der Verlauf der Neo-/ Aorta von den zugrunde liegenden morphologischen Varianten des UVH ab. Die Ausrichtung der Systemklappe und der nachfolgenden Neo-/ Aorta entsprach mit Ausnahme eines Patienten nicht der regelrechten Lage der Systemklappe/ Aortenklappe und dem Verlauf der klassischen Aorta ascendens. Dennoch unterschied sich die Anlotung von suprasternal bei diesen Patienten bezüglich des Untersuchungsaufwands im Vergleich zur regelrechter Konfiguration des Herzens sowie der großen Arterien nicht und schränkte die Signalqualität nicht ein.

Die Messung der Sauerstoffsättigungswerte mithilfe des Herzkatheters und die Messung mit dem USCOM erfolgten nicht unmittelbar zeitgleich, sodass über die gesamte Untersuchungszeit konstante Bedingungen für Kreislauf und Beatmung garantiert sein mussten. Aufgrund der konstanten Analgosedierung und gleichbleibende mechanischen Beatmung konnte dies gewährleistet werden.

Das geringe Alter und die damit einhergehenden Körpermaße erlaubten bei den Patienten eine zufriedenstellende Eindringtiefe mit den verwendeten Schallköpfen sowohl des USCOM als auch des konventionellen Ultraschallgeräts.

Für die Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit muss der Schallstrahl in einem Winkel von 0° oder 180° auf den Geschwindigkeitsvektor des Blutflusses ausgerichtet

sein. Neben der präzisen Messung des KID ist die genaue Messung des VTI Voraussetzung für eine valide Berechnung des HZV- Wertes mit dem USCOM.

So resultiert eine Abweichung von 20° in einer Messwertunterschreitung von weniger als 6%, eine Abweichung von 45° bereits 20% <sup>118</sup>. Im Rahmen dieser Studie wurde die optimale Anlotung mit dem USCOM anhand der Änderung der Flusskurven und deren maximaler Flußgeschwindigkeit auf dem Bildschirm erkannt und gesteuert.

Dey et al untersuchten in einer Studie u.a. die Bedeutung der optimierten Signaldarstellung auf dem Bildschirm des USCOM für die Zuverlässigkeit der HZV- Messung bei einem oder zwischen mehreren Untersuchern. Dabei kam ein Kriterienkatalog, das Fremantle- Protokoll, zur Anwendung. Darin werden die Formeigenschaften einer optimal gemessenen Flusskurve beschrieben. Dey et al konnten nachweisen, dass die Abweichungen zwischen den HZV- Messungen eines oder mehrerer verglichener Untersucher abnahmen, umso besser die Kriterien des Fremantle- Protokolls erfüllt wurden. Eine vom Optimum abweichende Form der Flusskurven ist demzufolge ein Hinweis auf eine tangential Anlotung des zu messenden Blutflusses mit konsekutiver Messwertunterschreitung des VTI.

Die gezielte, manuelle Auswahl geeigneter Flusskurven ermöglicht den nachträglichen Ausschluss suboptimaler Flusskurven, die unter ungünstigen Schallbedingungen oder infolge eines abweichenden Anlotungswinkels zustande kamen.

Klappenvitien im Sinne von Stenosen oder Insuffizienzen müssen im Rahmen dieser Arbeit differenziert betrachtet werden.

Klappenvitien sind ein Ausschlusskriterium, wenn deren hämodynamischen Konsequenzen von den unterschiedlichen Messprinzipien der hier verwendeten Messmethoden ungleich erfasst werden und zu nicht mehr vergleichbaren HZV- Werten führen. Dies gilt in dieser Arbeit nur für die Stenose der Systemklappe, wie weiter unten erklärt wird. Die Fick- Methode nutzt Sättigungswerte, die nicht direkt von den Änderungen der Blutflusses durch die Klappenvitien abhängen. Die hämodynamischen Wirkungen einer Insuffizienz der Systemklappe oder Vitien der Klappen am atrioventrikulären Übergang können den absoluten Wert des HZV verändern, aber sie beeinflussen beide Messprinzipien weder direkt noch ungleich.

Eine Stenose des systemischen Ausflusstraktes, der Systemklappe oder der ascendie-

renden Aorta gleich welchen Grades führte in dieser Arbeit zum Ausschluss des Patienten. Als Folge der Engstelle bzw. der verminderten Klappenöffnungsfläche kommt es während des systolischen Blutausswurfs bei gleichem oder bereits erhöhtem Ventrikeldruck zu einer übermässigen Flussbeschleunigung, auch Jet genannt. Wird dieser Jet mit dem USCOM erfasst, so resultiert eine falsch hohe Messung der Flussgeschwindigkeit und der errechnete Wert des HZV fällt zu hoch aus. Unter diesen Umständen ergäbe sich ein systematischer Fehler, der einen zulässigen Vergleich beider Messmethoden unmöglich machen würde.

Für die Berechnung des HZV ist der Wert des Innendurchmessers des Gefäßes bzw. der Klappe notwendig, in denen der Blutfluss gemessen wird. Zur Herleitung des KID bietet der USCOM einen internen Algorithmus, der sich auf die Körpergrösse oder das Gewicht des Patienten bezieht. Ist die Körpergrösse kleiner oder gleich 50cm, so wird stattdessen das Gewicht zur Berechnung des KID herangezogen. Die Eingabe eines unabhängig erhobenen Messwertes des KID ist möglich.

Es ist zu beachten, dass der Innendurchmesser aufgrund elastischer Gefässstrukturen schwanken kann.

In der klinischen Praxis wird ein konstanter Wert des Innendurchmessers favorisiert, da die Berechnung im Sinne eines Integrals bei Berücksichtigung der Innendurchmesseränderung entlang der Zeitachse aufwändiger ist.

An diesem Punkt stellt sich die Frage, in welchem Bereich des Klappenapparats die minimalste oder keine Schwankung des KID auftritt und zur Messung des KID herangezogen werden kann. Mehrere Autoren <sup>119,120</sup> betrachten hierfür den "Klappenanulus" als am besten geeignet. Jedoch ist die genaue anatomische Definition dieses Begriffes umstritten. Einige Chirurgen <sup>121,122</sup> bezeichnen so den "kronenartigen" Abschnitt der Aortenwurzel, der der Länge der Semilunarklappen entspricht, während andere <sup>123</sup> den ringförmigen Bereich am zum Ventrikel gerichteten (proximal) Ende der Semilunarklappen als Anulus definieren. Anderson <sup>124</sup> schließt sich letzterer Definition an und spricht von einem virtuellen Anulus, der am häufigsten für die Messung mit dem Ultraschall verwendet würde. Im Zuge dieser Arbeit erfolgte die Messung des engsten sichtbaren Innendurchmessers des Klappenapparats in der parasternalen Längsachse.

Die präzise anatomische Umschreibung des Anulus ist wichtig, da die zu unterscheiden-

den Abschnitte der Klappenapparats verschiedene histologische Zusammensetzungen aufweisen<sup>125</sup> und während der Systole ihren Innendurchmesser unterschiedlich stark verändern<sup>126</sup>. Lansac et al berichteten, dass die Expansion des Pulmonalklappenannulus am Ende der Diastole im Vergleich mit dem Aortenklappenannulus im Schafmodell nur etwa halb so groß war. Die Bedeutung der Pulmonalklappe wird hier hervorgehoben, da diese bei allen Patienten mit HLHS in dieser Arbeit als Systemklappe der Neoaorta fungierte und mit dem USCOM angelotet wurde. Mit dem Hinweis, dass es sich um Schafmodelle handelte und kein direkter Bezug zum Alter und dem Krankheitsbild der Patienten dieser Studie hergestellt werden kann, ist zu sagen, dass sich alle Strukturen des Klappenapparats der Aorten- und Pulmonalklappe in der Systole verändern und naturgemäß kein konstanter Wert gegeben sein kann. Theoretisch ist die Anwendung einer manuellen Messung mittels eines 2D- Ultraschallgeräts als Referenzmethode für den internen Algorithmus des USCOM nur bedingt geeignet, wenn nicht das Integral der KID- Änderung berechnet wird. In der Praxis scheint die Schwankung des KID in der Systole aber eine zu vernachlässigende Rolle zu spielen.

So konnten Rein et al zeigen, dass die HZV- Messung mit einem Doppler- Ultraschallgerät exzellent mit der Vergleichsmessung mithilfe der Thermodilutionsmethode korrelierte, wenn ein konstanter Wert des Innendurchmesser des Anulus der Aortenklappe für die Berechnung verwendet wurde. Als "Anulus" bezeichneten sie den ringförmigen Bereich auf Höhe des proximalen Endes der Taschenklappen. Fehske beschrieb in einer Gruppe von 22 Patienten im Alter von 6- 18 Jahren eine minimale Schwankung der Mittelwerte des KID von 2,3% am Aortenklappenannulus<sup>127</sup>.

In dieser Arbeit zeigte sich bei der Gesamtpopulation mit n=18 und der HLHS- Subgruppe mit n=14 eine signifikant schlechte Korrelation mit den Bestimmtheitsmassen von  $r^2=0,1$  und  $r^2=0,17$  zwischen den manuell gemessenen und vom internen Algorithmus des USCOM berechneten Werten des Innendurchmessers der Systemklappe.

Dieses Ergebnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Anwendung des internen Algorithmus des USCOM bei Patienten mit UVH nach der Norwood- Operation Stufe II zu signifikant falschen Messwerten führen würde. Studien von Knirsch et al und Loeff et al berichten ebenso von signifikant schlechten Korrelationen zwischen dem internen Algorithmus des USCOM und manueller Messung des KID bei anderen kongenitalen Herzfehlern. Wie bereits Knirsch et al vermutete, könnte ein abnormes Wachstum der Klap-

pen mit zu dieser schlechten Korrelation führen. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Pulmonalklappe bei den Patienten mit HLHS im Zuge der Bildung einer Neoaorta zur Systemklappe umfunktioniert wird. Es ist anzunehmen, dass sich der Innendurchmesser der Pulmonalklappe infolge der für sie unphysiologischen Druck und Volumenbelastung des Systemkreislaufs dauerhaft verändert. Weitere Studien müssen diese Fragen klären.

## 7. Limitationen

Die Fick- Methode zur Erhebung des HZV ist in der klinischen Praxis weit verbreitet und als Referenzmethode wissenschaftlichen Arbeitens anerkannt. Neben den Sauerstoffsättigungswerten des Blutes, die mittels des Herzkatheters im venösen wie arteriellen Schenkel des Kreislaufs gemessen werden, ist zudem der Wert der  $VO_2$  für die Berechnung notwendig. Die  $VO_2$  kann direkt mithilfe von Methoden wie der indirekten Kalorimetrie gemessen oder anhand von empirisch abgeleiteten Algorithmen geschätzt werden. Das Herzkatheterlabor, in dem die für diese Arbeit nötigen Daten erhoben wurden, verwendet standardmässig einen Algorithmus nach LaFarge- Miettinen und Krovetz- Goldbloom zur Schätzung der  $VO_2$ , wobei geschätzte Werte auch in dieser Arbeit bei sämtlichen Patienten angewendet wurden.

In den letzten Jahren bekräftigten mehrere Studien <sup>128</sup> die Zweifel an der Validität von Schätzformeln einschliesslich LaFarge- Miettinen und Krovetz- Goldbloom. Es wird von unzureichender Übereinstimmung der geschätzten mit den apparativ gemessenen Werten berichtet, die in signifikante Fehler in der Berechnung klinischer Parameter wie dem HZV oder dem pulmonalen Widerstand münden. Im Vergleich mit weiteren Schätzformeln erzielte der Algorithmus nach LaFarge- Miettinen stets die höchste Übereinstimmung mit den gemessenen Werten <sup>129</sup>.

Der Einsatz solcher Schätzformeln ist in der Mehrzahl der kinderkardiologischen Zentren Standard, da der hohe technische Aufwand einer direkten, apparativen Messung im Klinikalltag und die damit einhergehende Belastung des Patienten umgangen werden kann. Nur wenige Zentren wenden die direkte Messung des  $VO_2$  an, zumal für diese Messtechnik eine Intubation des Patienten Voraussetzung ist, die nicht bei allen Patienten mit Indikation zur HKU notwendig wäre.

Der Deltatrac- II- Metabolic- Monitor (Datex- Engström, Helsinki, Finnland) ist ein ehemals kommerziell vertriebenes, indirektes Kalorimeter mit einem paramagnetischen Sauerstoffsensor. Es erfasst die Differenzwerte des Gasaustausches bei In- und Expiration und misst zusätzlich den Atemfluss. Das Gerät erlaubt u.a. die Erhebung der  $VO_2$ . In- vitro bzw. In- vivo- Studien <sup>130,131,132,133,134,135</sup> mit Erwachsenen, Früh- und Neugeborenen zeigten, dass der Deltatrac- II- Monitor die  $VO_2$  im Vergleich anerkannten Referenzmethoden akkurat, valide und verlässlich misst.

Eine Beeinträchtigung der Messung kann durch ein Tubusleck verursacht werden, wobei dieses Risiko bei Kindern aufgrund des obligatorischen Einsatzes von ungeblockten Tuben erhöht ist. Die ständig erforderliche Überwachung mit zusätzlichem technischen Aufwand zur Beseitigung des Lecks trägt dazu bei, dass dieses Messsystem im klinischen Alltag kaum Verwendung findet.

Nach Angabe der Firma ist das System seit einigen Jahren nicht mehr im Handel erhältlich und konnte infolgedessen für diese Studie nicht eingesetzt werden.

## **8. Schlussfolgerung**

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie und ihrer statistischen Aussagekraft kann keine abschliessende Wertung des USCOM für die Messung absoluter HZV- Werte bei pädiatrischen Patienten mit univentrikulärem Herzen nach Norwood- Stufe- II- Operation gegeben werden. Während die Analyse der Gesamtzahl der Studienteilnehmer trotz zusätzlicher Messung der Klappeninnendurchmesser mithilfe eines konventionellen 2D- Ultraschallgeräts und Integration dieser Messwerte in die HZV- Berechnung des USCOM zwar eine gute Korrelation der Werte aber einen klinisch nicht vertretbaren mittleren prozentualen Fehler von 44% ergab, so fand sich bei der Auswertung der Subgruppe mit 14 HLHS- Patienten eine sehr gute Übereinstimmung im Bland- Altman- Plot sowie eine gute Korrelation. Folgt man dem Ergebnis der HLHS- Gruppe, ist der klinische Einsatz des USCOM als valide messendes, nicht- invasives und einfach zu bedienendes Gerät vertretbar. Diese Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen als orientierend zu werten, weshalb weitere Studien mit einer grösseren Fallzahl, Messung der Sauerstoffaufnahme und homogenen Patientenaufstellung bezüglich der morphologischen Subtypen zur endgültigen Klärung der Validität des USCOM empfohlen werden. Aufgrund einer mittelmässigen Korrelation der Messwerte des internen Algorithmus und der manuellen Messung wird empfohlen, die Verwendung eines manuell gemessenen KID dem internen Algorithmus des USCOM zur Schätzung des Klappeninnendurchmessers bei pädiatrischen Patienten mit univentrikulärem Herzen nach der Norwood- Operation Stufe II vorzuziehen. Der USCOM erwies sich im Rahmen anderer Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven als einfach zu bedienendes, rasch einsetzbares, zuverlässiges und valide messendes System. Im Rahmen therapeutischer Prozesse,

der Überwachung und der Verlaufskontrolle erscheint die Anwendung des USCOM insbesondere bei Flüssigkeitsverschiebungen, medikamentöse Beeinflussung der Herzaktivität und des Kreislaufs oder der Vergleich prä- und posttherapeutischer HZV-Werte infolge der Resultate dieser Studie auch für Patienten des hierin untersuchten Krankheitsbildes sinnvoll.



## 9. Quellenangabe

- <sup>1</sup> Nakanishi T, 2005, Cardiac Catheterization is necessary before bidirectional Glenn and Fontan procedures in single ventricle physiology, *Pediatr Cardiol* 26:159-161
- <sup>2</sup> ogel MA, 2005, Is Routine Cardiac Catheterization Necessary in the Management of Patients with Single Ventricles Across Staged Fontan Reconstruction? No!, *PediatrCardiol*26:154-158
- <sup>3</sup> rown DW, Gauvreau K, Moran AM, Jenkins KJ, Perry SB, del Nido PJ, Colan SD, 2003, Clinical outcomes and utility of cardiac catheterization prior to superior cavopulmonary anastomosis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:272-81
- <sup>4</sup> Ro PS, Rychik J, Cohen MS, Mahle WT, Rome JJ, 2004, Diagnostic assessment before Fontan operation in patients with bidirectional cavopulmonary anastomosis: Are noninvasive methods sufficient? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:184-187
- <sup>5</sup> isenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP, 1984, Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984 Jul;12(7):549-53
- <sup>6</sup> Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA, 1997, Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants, *Archives of Disease in Childhood*, 1997, 77: 516-518
- <sup>7</sup> larke DE, Raffin TA, 1993, Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output--not ready for prime time. *Crit Care Med.* 1993 Aug;21(8):1111-2
- <sup>8</sup> an de Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML, Impedance Cardiography: The Next Vital Sign Technology? *Chest*, 2003;123:2028-2033
- <sup>9</sup> eil MH, 1997, Electrical bioimpedance for noninvasive measurement of cardiac output. *Crit Care Med.* 1997 Sep;25(9):1455
- <sup>10</sup> Egan JM, Festa M, Cole AD, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS, 2005, Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med*(2005)31:568-573
- <sup>11</sup> siehe Fussnote 6
- <sup>12</sup> Chand R, Mehta Y, Trehan N, 2006, Cardiac output estimation with a new Doppler device after off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Jun;20(3):315-9. Epub 2006 Jan 18
- <sup>13</sup> Arora D, Chand R, Mehta Y, Trehan N, 2007, Cardiac output estimation after off-pump coronary artery bypass: a comparison of two different techniques. *Ann Card Anaesth.* 2007 Jul;10(2):132-6
- <sup>14</sup> Critchley LAH, Peng ZY, Fok BS, Lee A, Phillips RA, 2005, Testing the Reliability of a New Ultrasonic Cardiac Output Monitor, the USCOM, by Using Aortic Flow probes in Anesthetized Dogs. *Anesth Analg*, 2005;100:748-53
- <sup>15</sup> Tan HL, Pinder M, Parsons R, Roberts B, van Heerden PV, 2005, Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 94(3): 287-91
- <sup>16</sup> Knobloch K, Lichtenberg A, Winterhalter M, Rossner D, Pichlmaier M, Phillips R, 2005, Non-Invasive Cardiac Output Determination by Two-Dimensional Independent Doppler During and After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005;80:1479-84
- <sup>17</sup> Khairy P, Poirier N, Mercier LA, 2007, Univentricular Heart, *Circulation*, 2007;115:800-812
- <sup>18</sup> Jacobs ML, Mayer JE Jr., 2000, Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4 Suppl):S197-204
- <sup>19</sup> Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA, 2000, Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4 Suppl):S170-9
- <sup>20</sup> Apitz J, Baden W, Barth H, von Bernuth G, Breuer J, Borth-Bruhns Th, Döttling-Ulrich J, Enders H, Gass M, Hassberg D, Hofbeck M, Irtel von Brenndorff Chr, Kramer H-H, Kuhn Rénier F, Netz H, Paul T, Rosendahl W, Schmaltz AA, Schmidt KG, Schranz D, Seghayé M-C, Sieverding L, Singer H, Steil E, Ulmer HE, de Vivie ER, Vogt J, Wagner G, 2002, Pädiatrische Kardiologie, S. 459, Verlag Steinkopf Darmstadt, 2. Auflage
- <sup>21</sup> Noonan JA, Nadas AS, 1958, The hypoplastic left heart syndrome. *Pediat Clin North Amer* 5:1029-1056
- <sup>22</sup> Rosenthal A, 1996, Physiology, diagnosis and clinical profile of the hypoplastic left heart syndrome, *Progress Ped Cardiol*;5:19-22
- <sup>23</sup> Apitz et al, S. 465
- <sup>24</sup> Fruitman DS, 2000, Hypoplastic left heart syndrome: Prognosis and management options, *Pediatr Child Health Vol* 5 No 4
- <sup>25</sup> Charpie JR, Kulik TJ, 1996, Pre-and postoperative management of infants with hypoplastic left heart syndrome, *Progress Ped Cardiol*; 5:49-56
- <sup>26</sup> Moodie DS, Ritter DG, Tajik AJ, O'Fallon WM, 1984, Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart, *Am J Cardiol*; 53:1124-1128
- <sup>27</sup> Norwood WI, Lang P, Hansen DD, 1983, Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome, *Pediat Clin North Amer*, 5:1029-1056
- <sup>28</sup> Raja SG, Atamanyuk I, Kostolny M, Tsang V, 2010, In hypoplastic left heart patients is Sano shunt compared with modified Blalock-Taussig shunt associated with deleterious effects on ventricular performance? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;10(4):620-3
- <sup>29</sup> Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, Goldberg CS, Tabbutt S, Frommelt PC,

- Ghanayem NS, Laussen PC, Rhodes JF, Lewis AB, Mital S, Ravishankar C, Williams IA, Dunbar-Masterson C, Atz AM, Colan S, Minich LL, Pizarro C, Kanter KR, Jaggars J, Jacobs JP, Krawczeski CD, Pike N, McCrindle BW, Virzi L, Gaynor JW; Pediatric Heart Network Investigators, 2010, Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med.*;362(21):1980-92
- <sup>30</sup> Graham EM, Zyblewski SC, Phillips JW, Shirali GS, Bradley SM, Forbus GA, Bandisode VM, Atz AM, 2010, Comparison of norwood shunt types: do the outcomes differ 6 years later? *Ann Thorac Surg*; 90(1):31-5
- <sup>31</sup> Krasemann T, Fenge H, Kehl H-G, Rukosujew A, Schmid C, Scheld H-H, Tjan TDT, Vogt J, 2005, A Decade of Staged Norwood Palliation in Hypoplastic Left Heart Syndrome in a Midsized Cardiosurgical Center, *Pediatr Cardiol* 26:751–755,2005 DOI:10.1007/s00246-005-0908-5
- <sup>32</sup> Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JGC, Jones TJ, Brawn WJ, 2009, Hypoplastic left heart syndrome, *Lancet*; 374: 551–64
- <sup>33</sup> Pekkan K, Dasi LP, de Zélicourt D, Sundareswaran KS, Fogel MA, Kanter KR, Yoganathan AP, 2009, Hemodynamic performance of stage-2 univentricular reconstruction: Glenn vs. hemi-Fontan templates, *Ann Biomed Eng.*;37(1):50-63. Epub 2008 Nov 6
- <sup>34</sup> Dell'Abate P, Iosca A, Galimberti A, Faraci R, Soliani P, Foggi E, 2000, Agenesis of the gallbladder found at laparoscopy in an adult patient with cardiac congenital malformation, *Dig Surg.*;17(3):284-6
- <sup>35</sup> Siehe Endnote 17
- <sup>36</sup> Lins RFA, Lins MFA, Cavalcanti C, Miranda RP, Mota H, 1982, Orthoterminal correction of congenital heart disease: Double cava-pulmonary anastomosis, *J Thorac Cardiovasc Surg*; 84:633-635
- <sup>37</sup> Leval MR de, Kilner P, Gewillig M, Bull C,1988, Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations, *J Thorac Cardiovasc Surg*; 96:682-95
- <sup>38</sup> Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM, 1994, Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation, *J Am Coll Cardiol.*;24(7):1735-41
- <sup>39</sup> Paul T, Ziemer G, Luhmer I, Hecker H, Kallfelz HC, 1993, Atrial arrhythmias after modified Fontane operation: effect of preoperative hemodynamics and the kind of operation (atriopulmonary vs. total cavopulmonary anastomosis), *Z Kardiol.*;82(6):368-75
- <sup>40</sup> Stamm C, Friehs I, Mayer JE Jr, 2001, etal. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation, *J Thorac Cardio vasc Surg*; 121:28–41
- <sup>41</sup> Petrossian E, Thompson LD, Hanley FL, 2000, Extracardiac conduit variation of the Fontan procedure, *Adv Card Surg*;12:175–98
- <sup>42</sup> Marcelletti C, Iorio FS, Abella RF, 1999, Late results of extracardiac Fontan repair, *Pediatr Card Surg Annu Semin Thorac Car-dioa vasc Surg*;2:131–41
- <sup>43</sup> Hakacova N, Lakomy M, Kovacikova L, 2008, Arrhythmias after Fontan operation: comparison of lateral tunnel and extracardiac conduit, *J Electrocardiol.*;41(2):173-7
- <sup>44</sup> Tireli E, Ugurlucan M, Basaran M, Kafali E, Harmandar B, Sayin OA, Sungur Z, Dayioglu E,2006, Extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass, *J Cardiovasc Surg (Torino).*;47(6):699-704
- <sup>45</sup> Kumar SP, Rubinstein CS, Sinsic JM, Taylor AB, Saul JP, Bradley SM, 2003, Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison, *Ann Thorac Surg.*;76(5):1389-96; discussion 1396-7
- <sup>46</sup> Bridges ND, Castaneda AR, 1992, The fenestrated Fontan procedure, *Herz* 17:242-45
- <sup>47</sup> Honjo O, Benson LN, Mewhort HE, Predescu D, Holtby H, Van Arsdell GS, Caldarone CA, 2009, Clinical outcomes, program evolution, and pulmonary artery growth in single ventricle palliation using hybrid and Norwood palliative strategies, *Ann Thorac Surg.*;87(6):1885-92; discussion 1892-3
- <sup>48</sup> Osami Honjo, MD and Christopher A. Caldarone, MD, 2010, Hybrid Palliation for Neonates With Hypoplastic Left Heart Syndrome: Current Strategies and Outcomes, *Korean Circ J.*; 40(3): 103–111
- <sup>49</sup> Siehe Endnote 48
- <sup>50</sup> Bacha EA, Daves S, Hardin J, Abdulla RI, Anderson J, Kahana M, Koenig P, Mora BN, Gulecyuz M, Starr JP, Alboliras E, Sandhu S, Hijazi ZM, 2006, Single-ventricle palliation for high-risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I strategy, *J Thorac Cardiovasc Surg.*;131(1):163-171.e2. Epub 2005 Dec 5
- <sup>51</sup> Venugopal PS, Luna KP, Anderson DR, Austin CB, Rosenthal E, Krasemann T, Qureshi SA, 2010, Hybrid procedure as an alternative to surgical palliation of high-risk infants with hypoplastic left heart syndrome and its variants, *J Thorac Cardiovasc Surg.*;139(5):1211-5. Epub 2010 Feb 1
- <sup>52</sup> Pizarro C, Derby CD, Baffa JM, Murdison KA, Radtke WA, 2008, Improving the outcome of high-risk neonates with hypoplastic left heart syndrome: hybrid procedure or conventional surgical palliation? *Eur J Cardiothorac Surg.*;33(4):613-8. Epub 2008 Feb 7
- <sup>53</sup> Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry SR, Johnston JK, Larsen RL, Baum MF, Mulla NF, Bailey LL, 1996, Transplantation as a primary treatment for hypoplastic left heart syndrome: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg*; 62: 1–7
- <sup>54</sup> Chrisant MR, Naftel DC, Drummond-Webb J, Chinnock R, Canter CE, Boucek MM, Boucek RJ, Hallowell SC, Kirklin JK, Morrow WR, 2005, Pediatric heart transplant study group fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*; 24: 576–82.
- <sup>55</sup> Apitz et al, S. 471
- <sup>56</sup> Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM, Sondheimer HM, Chan KC, Ivy DD, Pietra B, Mackenzie T, 2003, Mechanical limitation of pulmonary blood flow facilitates heart transplantation in older infants with hypoplastic left

- heart syndrome, *Eur J Cardiothorac Surg*;23(5):735-42
- <sup>57</sup> Kaulitz R, Hofbeck M, 2005, Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts, *Arch Dis Child*; 90: 757-762
- <sup>58</sup> Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL, 2007, Arrhythmia Management in the Fontan Patient, *Pediatr Cardiol*; 28:448–456
- <sup>59</sup> Varma C, Warr MR, Hendler AL, et al, 2003, Prevalence of “silent” pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*;41:2252–8
- <sup>60</sup> Siehe Endnote 17
- <sup>61</sup> Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL, 2001, Thrombus formation after the Fontan operation, *Ann Thorac Surg*;71:1990–4
- <sup>62</sup> Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB, 1988, Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management, *Ann Intern Med*;109: 406–413
- <sup>63</sup> Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M, 1998, Protein-losing enteropathy after the Fontan operation:an international multicenter study, *J Thorac Cardiovasc Surg*; 115:1063–73.
- <sup>64</sup> Rychik J, Spray TL, 2002, Strategies to treat protein-losing enteropathy, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*;5:3-11
- <sup>65</sup> Westphal V, Murch S, Kim S, Srikrishna G, Winchester B, Day R, Freeze HH, 2000, Reduced heparan sulfate accumulation in enterocytes contributes to protein-losing enteropathy in a congenital disorder of glycosylation, *Am J Pathol*; 157(6):1917-25
- <sup>66</sup> Siehe Endnote 57
- <sup>67</sup> Siehe Endnote 57
- <sup>68</sup> Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, Hacking N, Stedman B, Millward-Sadler H, Haw M, Cope R, Salmon AP, Sivaprakasam MC, Kendall T, Keeton BR, Iredale JP, Veldtman GR, 2007, Hepatic changes in the failing Fontan circulation, *Heart*; 93(5):579-84
- <sup>69</sup> Siehe Endnote 57
- <sup>70</sup> Fredrikson PM, Therrien J, Veldtman G, Warsi MA, Liu P, Siu S, Williams W, Granton J, Webb G, 2001, Lung function and aerobic capacity in adult patients following Fontan Operation, *Heart*; 85:295-299
- <sup>71</sup> Mahle WT, Visconti KJ, Freier MC, Kanne SM, Hamilton WG, Sharkey AM, Chinnock RE, Jenkins KJ, Isquith PK, Burns TG, Jenkins PC, 2006, Relationship of surgical approach to neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome, *Pediatrics*;117(1):e90-7
- <sup>72</sup> Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L, Lönnqvist T, 2007, Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: related risk factor analysis, *J Thorac Cardiovasc Surg*;133(6):1524-32
- <sup>73</sup> Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW, 2008, Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome, *Pediatrics*;121(3):476-83
- <sup>74</sup> Treasure T, 2001, Living with a univentricular heart, *Heart*;86 5-6
- <sup>75</sup> Kwapisz MM, Neuhäuser C, Scholz S, Welters ID, Löhr T, Koch T, Valeske K, Akintürk H, Thul J, Müller M, 2009, Hemodynamic effects of dobutamine and dopexamine after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery, *Paediatr Anaesth*;19(9):862-71
- <sup>76</sup> Schranz D, Droege A, Broede A, Brodermann G, Schäfer E, Oelert H, Brodde OE, 1993, Uncoupling of human cardiac beta-adrenoceptors during cardiopulmonary bypass with cardioplegic cardiac arrest. *Circulation*; 87: 422–426
- <sup>77</sup> Hermann Esdorn, 2001, Methodenentwicklung zur nicht-invasiven Diagnostik angeborener Herzfehler mit der Magnetresonanz. Eine Studie am Beispiel des Vorhofseptumdefektes (ASD II), Inaugural Dissertation zur Erlangung des Dokortitels
- <sup>78</sup> Fakler U, Pauli Ch, Balling G, Lorenz HP, Eicken A, Hennig M, Hess J., 2007, Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg*;133(1):224-8
- <sup>79</sup> Siehe Endnote 20
- <sup>80</sup> Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA, 1982, Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice, *Am Rev Respir Dis*;126:1001–4.
- <sup>81</sup> von Grondelle A, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW Jr, Reeves JT, 1983, Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans, *Am J Physiol*;245:h690–2.
- <sup>82</sup> Pscheidl E, Buheitel G, Schywalsky M, Braun GG, 1994, Measurement of Cardiac Output in Infants by the Fick Method via Oxygen Uptake: Experimental and Clinical Results, *Klin Padiatr*; 206(2): 86-91
- <sup>83</sup> Siehe Endnote 20
- <sup>84</sup> Siehe Endnote 2 und 3
- <sup>85</sup> Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN, 1998, Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 32:1433–1440
- <sup>86</sup> Ro PS, Rychik J, Cohen MS, Mahle WT, Rome JJ, 2004, Diagnostic assessment before Fontan operation in patients with bidirectional cavopulmonary anastomosis: Are noninvasive methods sufficient? *J. Am. Coll. Cardiol*;44:184-187
- <sup>87</sup> Freed MD, Nadas AS, Norwood WI, Castenada AR, 1984 Is routine preoperative cardiac catheterization necessary

- before repair of secundum and sinus venosus atrial septal defects? *J Am Coll Cardiol*.;4: 333-6.
88. Tworetzky W, McElhinney DB, Brook MM, Reddy VM, Hanley FL, Silverman NH, 1999, Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital heart defects, *J Am Coll Cardiol*.;33(1):228-33
  89. Pfammatter JP, Berdat P, Hämmerli M, Carrel T, 2000, Pediatric cardiac surgery after exclusively echocardiography-based diagnostic work-up, *Int J Cardiol*.;74(2-3):185-90
  90. Introna RP, Pruett JK, Crumrine RC, Cuadrado AR, 1988, Use of transthoracic bioimpedance to determine cardiac output in pediatric patients, *Crit Care Med*.;16(11):1101-5
  91. Gotshall RW, Wood VC, Miles DS, 1989, Comparison of two impedance cardiographic techniques for measuring cardiac output in critically ill patients. *Crit Care Med* 17:806-811
  92. Pianosi P, Garros D, 1996, Comparison of impedance cardiography with indirect Fick (CO<sub>2</sub>) method of measuring cardiac output in healthy children during exercise, *Am J Cardiol*.;77(9):745-9
  93. Welsman J, Bywater K, Farr C, Welford D, 2005, Armstrong N, Reliability of peak VO<sub>2</sub> and maximal cardiac output assessed using thoracic bioimpedance in children, *Eur J Appl Physiol*.;94(3):228-34
  94. Pianosi PT, 2005, Measurement of exercise cardiac output by thoracic impedance in healthy children, *Eur J Appl Physiol*; 92:425-430
  95. Pianosi P, Warren A, 2002, Validation of Impedance cardiography in children with repaired congenital heart disease, *Can J Cardiol* 18[SupplB]:36
  96. Reiser M, Kuhn FP, Debus J, 2006, Radiologie, Duale Reihe, Georg Thieme Verlag KG, S.88-93
  97. Lichtenthal PR, Sloniger JA, Copeland JG, 2007, USCOM-Non-invasive doppler cardiac output-Are measurements accurate in infants and children? *Anesthesiology*; 107: A1528
  98. Thiruchelvam T, Brierley J, Peters M, 2007, Assessment Of A Non-Invasive Paediatric Cardiac Output (CO) Monitor, *Crit Care Med Vol. 35, No. 12 (Suppl) # 294*
  99. Loeff M, Egermann N, Beier G, Lang N, Urschel S, Hinterseer M, Sodian R, Schmitz Ch, Kozlik-Feldmann R, Netz H, 2008, Reliability of Non-Invasive Cardiac Output Monitoring (USCOM), Presented at PCICS 2008, Abstract No. 74, page 39
  100. Knirsch W, Kretschmar O, Tomaske M, Stutz K, Nagdyman N, Balmer C, Schmitz A, Böttex D, Berger F, Bauersfeld U, Weiss M, 2008, Cardiac output measurement in children: comparison of the Ultrasound Cardiac Output Monitor with thermodilution cardiac output measurement. *Intensive Care Med* (2008) 34:1060-1064
  101. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, Thomas JD, Newell J, King ME, Weyman AE, 1992, New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood, *J AM Coll Cardiol*; 19:983-8
  103. Siehe Fussnote 15
  104. Siehe Fussnote 12
  105. Siehe Fussnote 100
  106. Siehe Fussnote 14
  107. Siehe Fussnote 13
  108. Dey I, Sprivilis P, 2005, Emergency physicians can reliably assess emergency department patient cardiac output using the USCOM continuous wave Doppler cardiac output monitor. *Emergency Medicine Australasia* (2005) 17, 193-199
  109. Siehe Fussnote 12
  110. Siehe Fussnote 13
  111. Siehe Fussnote 16
  112. Loeff M, Lang N, Egermann N, Beier G, Hinterseer M, Urschel S, Dalla Pozza R, Sodian R, Schmitz C, Kozlik-Feldmann R, Netz H, 2008, Evaluation of a non-invasive cardiac output monitor ( USCOM ) in children
  113. Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W, Hess J, 2005, Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:272-6
  114. Kendrick AH, West J, Papouchado M, Rozkovec A, 1988, Direct Fick cardiac output: Are assumed values of oxygen consumption acceptable?, *European Heart Journal* (1988) 9, 337-342
  115. Li J, Bush A, Schulze-Neick I, Penny DJ, Redington AN, Shekerdemian LS, 2003, Measured versus estimated oxygen consumption in ventilated patients with congenital heart disease: The validity of predictive equations, *Crit Care Med* 2003; 31:1235-1240
  116. Berger RMF, van Popellen R, Kruit M, van Vliet A, Witzenburg M, Hess J, 1992, Impact of discrepancy between assumed and measured oxygen consumption for the calculation of cardiac output in children during cardiac catheterization, *Neth J Cardiol*. 1992; 4:156-60
  117. Mocellin R, Mühlstein V, Bühlmeier K, 1980, Der Sauerstoffverbrauch von herzkranken Säuglingen und Kindern, *Herz*, 1980, 385-92
  118. Fehske W, 1988, Praxis der konventionellen und farbcodierten Doppler-Echokardiographie, S.15, Verlag Hans Huber, Bern
  119. Rein AZJJ, Hsieh KS, Elixson M, Colan SD, Lang P, SP Sanders, Castaneda AR, 1986, Cardiac output estimation in the pediatric intensive care unit using a continuous-wave Doppler computer: Validation and limitations of the technique, *AM Heart J* 112:97
  120. Fehske W, 1988, Praxis der konventionellen und farbcodierten Doppler-Echokardiographie, S.78-79, Verlag Hans Huber, Bern
  121. Prêtre R, Kadner A, Dave H, Bettex D, Genoni M, 2006, Tricuspidisation of the aortic valve with creation of a

crown-like annulus is able to restore a normal valve function in bicuspid aortic valves, *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:1001-1006

- <sup>122</sup> Yacoub M H, Kilner P J, Birks E J, Misfeld M, 1999, The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk, *Ann Thorac Surg.* 1999 Sep;68(3 Suppl):S37-43
- <sup>123</sup> Thubrikar M J, Labrosse M R, Zehr K J, Robicsek F, Gong G G, Fowler B L, 2005, Aortic root dilatation may alter the dimensions of the valve leaflets, *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Dec; 28(6):850-5 Epub 2005 Nov 4
- <sup>124</sup> Anderson R H, The surgical anatomy of the aortic root, 2007, *European Association for Cardio-thoracic Surgery, Multimedia Manual of Cardio-thoracic Surgery*
- <sup>125</sup> Stradins P, Lacis R, Ozolanta I, Purina B, Ose V, Feldmane L, Kasyanov V, 2004, Comparison of biomechanical and structural properties between human aortic and pulmonary valve, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 26(2004)634–639
- <sup>126</sup> Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Goetz W, Rice NT, Acar C, Duran CMG, 2002, Aortic and pulmonary root: are their dynamics similar? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:268-275
- <sup>127</sup> Fehske W, 1988, *Praxis der konventionellen und farbcodierten Doppler-Echokardiographie*, S.79, Verlag Hans Huber, Bern
- <sup>128</sup> Siehe Fussnoten 87-91
- <sup>129</sup> Siehe Fussnoten 87-91
- <sup>130</sup> Weissman C, Sardar A, Kemper M, 1990, In Vitro evaluation of a compact metabolic measurement instrument, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990 Mar-Apr; 14(2):216-21
- <sup>131</sup> Wells JC, Fuller NJ, 1998, Precision and accuracy in a metabolic monitor for indirect calorimetry, *Eur J Clin Nutr.* 1998 Jul; 52(7):536-40
- <sup>132</sup> Tissot S, Delafosse B, Bertrand O, Bouffard Y, Viale JP, Annat G, 1995, Clinical validation of the Deltatrac monitoring system in mechanically ventilated patients, *Intensive Care Med.* 1995 Feb;21(2):149-53
- <sup>133</sup> Behrends M, Kernbach M, Bräuer A, Braun U, Peters J, Weyland W, 2001, In Vitro validation of a metabolic monitor for gas exchange measurements in ventilated neonates, *Intensive Care Med* 2001, 27:228-235
- <sup>134</sup> Weyland W, Weyland A, Fritz U, Redecker K, Ensink FB, Braun U, 1994, A new paediatric metabolic monitor, *Intensive Care Med.* 1994; 20(1):51-7
- <sup>135</sup> Bauer K, Ketteler J, Laurenz M, Versmold H, 2001, In vitro validation and clinical testing of an indirect calorimetry system for ventilated preterm infants that is unaffected by endotracheal tube leaks and can be used during nasal continuous positive airway pressure, *Pediatr Res.* 2001 Mar; 49(3):394-401

## **Danksagung**

**An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.**

**Zunächst möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Robert DallaPozza und Herrn Dr. Marcus Loeff für ihr stetes Interesse, die vielen Ratschläge und wertvollen Diskussionen während der gesamten Doktorarbeit bedanken.**

**Mein grosser Dank gilt den Eltern und ihren kleinen Patienten, welche sich für diese Doktorarbeit zur Verfügung gestellt haben!**

**Ich danke auch PD Dr. Rainer Kozlik-Feldmann und allen Mitarbeitern des kinder-kardiologischen Herzkatheterlabors des Klinikums Grosshadern für die gute Arbeitssatmosphäre und ihre stets freundliche und zuvorkommende Hilfe beim Durchführen der Untersuchungen.**

**Ich bedanke mich bei den bereits genannten Kollegen sowie Dr. Julia Birnbaum und Dr. Nina Egermann für ihre tatkräftige Unterstützung während meiner Famulatur auf der kinder-kardiologischen Station im Klinikum Grosshadern zur Vertiefung meiner fachlichen Kenntnisse.**

**Abschliessend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, welche mich stets motiviert und unterstützt hat, diese Arbeit anzufertigen.**

## Eidesstattliche Versicherung

# Straßer Ivo-Paul

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Evaluation der Validität der Messung des Herzzeitvolumens durch das continuous-wave-Doppler-Gerät "USCOM" an Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.


Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

## München, 05.03.2013

---

Ort, Datum

---

Unterschrift  Doktorandin/Doktorand